

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup>:</b>  <b>C07D</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 98/16507</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 23. April 1998 (23.04.98)												
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP97/05432  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 2. Oktober 1997 (02.10.97)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> <table border="0"> <tr> <td>196 42 319.8</td> <td>14. Oktober 1996 (14.10.96)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>196 42 320.1</td> <td>14. Oktober 1996 (14.10.96)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>196 42 322.8</td> <td>14. Oktober 1996 (14.10.96)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>196 42 323.6</td> <td>14. Oktober 1996 (14.10.96)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, D-42113 Wuppertal (DE). ROBYR, Chantal [CH/DE]; Bismarckstrasse 23, D-45470 Mülheim (DE). NIEWÖHNER, Ulrich [DE/DE]; Gartenstrasse 3, D-42929 Wermelskirchen (DE). JAETSCH, Thomas [DE/DE]; Eintrachtstrasse 105, D-50668 Köln (DE). FEURER, Achim [DE/DE]; Schlinghofener Strasse 36, D-51519 Odenthal (DE). KAST, Raimund [DE/DE]; Badische Strasse 7, D-42389 Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE];		196 42 319.8	14. Oktober 1996 (14.10.96)	DE	196 42 320.1	14. Oktober 1996 (14.10.96)	DE	196 42 322.8	14. Oktober 1996 (14.10.96)	DE	196 42 323.6	14. Oktober 1996 (14.10.96)	DE	Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). HÜTTER, Joachim [DE/DE]; Teschensudberger Strasse 13, D-42349 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/DE]; Bismarckstrasse 85, D-42115 Wuppertal (DE). ARLT, Dieter [DE/DE]; Papenhauser Strasse 10, D-32657 Lemgo (DE).  <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).  <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
196 42 319.8	14. Oktober 1996 (14.10.96)	DE												
196 42 320.1	14. Oktober 1996 (14.10.96)	DE												
196 42 322.8	14. Oktober 1996 (14.10.96)	DE												
196 42 323.6	14. Oktober 1996 (14.10.96)	DE												
<b>(54) Title:</b> NEW HETEROCYCLYLMETHYL-SUBSTITUTED PYRAZOL DERIVATES  <b>(54) Bezeichnung:</b> NEUE HETEROCYCLYLMETHYL-SUBSTITUIERTE PYRAZOLDERIVATE  <b>(57) Abstract</b>  Disclosed are new heterocyclylmethyl-substituted pyrazol derivatives, the preparation thereof and their use as drug products, particularly for treating cardiovascular diseases.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Die vorliegende Erfindung betrifft neue Heterocyclylmethyl-substituierte Pyrazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.														

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BG	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BJ	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BR	Brasilien	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BY	Belarus	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
CA	Kanada	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

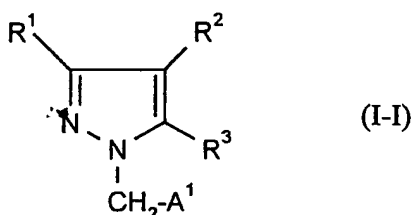
### Neue Heterocyclymethyl-substituierte Pyrazolderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Heterocyclymethyl-substituierte Pyrazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Es ist bereits bekannt, daß 1-Benzyl-3-(substituierte heteroaryl)-kondensierte Pyrazol-Derivate die stimulierte Thrombozytenaggregation in vitro inhibieren (vgl. EP 667 345 A1).

10 I

Die vorliegende Erfindung betrifft in der mit I (römisch eins) bezeichneten Ausführungsform neue Heterocyclymethyl-substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I-I),



15 in welcher

R¹ für einen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit 1 Heteroatom aus der Reihe S, N und/oder O oder für Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Mercaptyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴ substituiert sein kann,

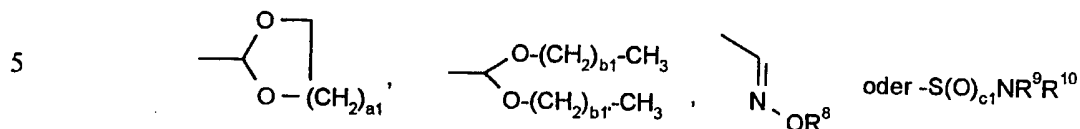
worin

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR⁵R⁶R⁷ bedeutet,

worin

$R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder durch einen Rest der Formel



substituiert sind, worin

$b1$  und  $b1'$  gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

$a1$  eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

10  $R^8$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$c1$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

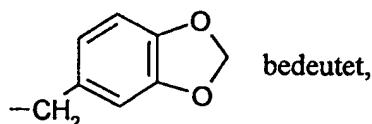
15  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann oder

20 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten oder

worin

R<sup>11</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



5 oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unter Einbezug der Doppelbindung einen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit einem Heteroatom aus der Reihe S, N und/oder O oder einen Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch  
 10 Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, wobei das Alkyl seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-  
 15 carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -S(O)<sub>c<sub>1</sub></sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sind, worin c<sub>1</sub>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> die oben angegebene Bedeutung von c<sub>1</sub>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

A<sup>1</sup> für einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der  
 20 gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl  
 25 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d1}-NR^{12}R^{13}$  substituiert ist,

5 worin

$d1$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10 und deren isomere Formen, Salze und deren N-Oxide.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I-I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

15 Im Rahmen der Ausführungsform I vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der Heterocyclymethyl-substituierten Pyrazol-Derivate können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, 20 Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

25 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Heterocyclus steht im Rahmen der Ausführungsform I der Erfindung und in Abhängigkeit der oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der im Fall  $R^1$  1 Heteroatom im 5-Ring und im Fall A bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Morpholinyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl. Bevorzugt sind Furyl, Pyridyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I-I),

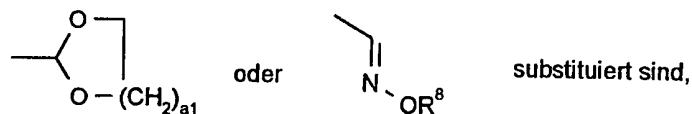
in welcher

$R^1$  für Furyl, Pyrrolyl, Thienyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-OR^4$  substituiert sein kann,

worin

$R^4$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder durch einen Rest der Formel



worin

a<sub>1</sub> eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

5 R<sup>8</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unter Einbezug der Doppelbindung einen Furyl-, Thienyl- oder Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 A<sup>1</sup> für Tetrahydropyranyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrazinyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, 20 Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25 und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)<sub>d1</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> substituiert sind,

worin

d<sub>1</sub> eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,



$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

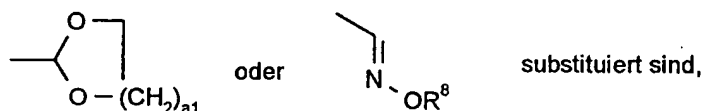
und deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

- 5 Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I-I),

in welcher

- 10  $R^1$  für Furyl, Pyrrol, Thienyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acyl-amino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

- 15 und/oder durch einen Rest der Formel



worin

$a_1$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

$R^8$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

- 20  $R^2$  und  $R^3$  unter Einbezug der Doppelbindung einen Furyl-, Thienyl- oder Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes
- 25 Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits

durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

- 5  $A^1$  für Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Thienyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyl-oxyacyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 10

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d1}-NR^{12}R^{13}$  substituiert sind,

worin

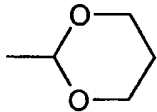
- 15  $d1$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

- 20 Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I-I), in welcher

$R^1$  für Furyl steht, das gegebenenfalls durch Formyl oder durch den Rest der

Formel  $-CH_2-OH$  oder  substituiert ist,

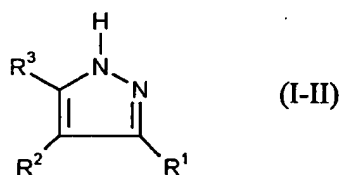
- 25  $R^2$  und  $R^3$  unter Einbezug der Doppelbindung einen durch Phenyl, Fluor oder Nitro substituierten Phenylring bilden,

A<sup>1</sup> für Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Tetrahydrofuranyl oder Tetrahydropyranyl steht, die gegebenenfalls durch Chlor, Brom, Methoxy, Methoxycarbonyl oder Carboxyl substituiert sind

und deren Salze, isomere Formen und N-Oxide.

5 Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I-I), dadurch gekennzeichnet, daß man

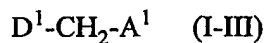
[A1] Verbindungen der allgemeinen Formel (I-II)



in welcher

10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I-III)



in welcher

A<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat

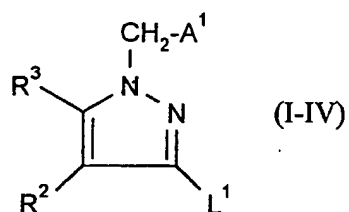
15 und

D<sup>1</sup> für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

[B1] Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV)



in welcher

$A^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

und

5  $L^1$  für einen Rest der Formel  $-SnR^{14}R^{15}R^{16}$ ,  $ZnR^{17}$ , Iod oder Triflat steht,

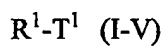
worin

10  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

$R^{17}$  Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I-V)



15 in welcher

$R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat

und

im Fall  $L^1 = SnR^{14}R^{15}R^{16}$  oder  $ZnR^{17}$

$T^1$  für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

im Fall  $L^1$  = Jod oder Triflat

$T^1$  für einen Rest der Formel  $SnR^{14'}R^{15'}R^{16'}$ ,  $ZnR^{17'}$  oder  $BR^{18'}R^{19'}$  steht,

5                    worin

$R^{14'}$ ,  $R^{15'}$ ,  $R^{16'}$  und  $R^{17'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  und  $R^{17}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10                     $R^{18}$  und  $R^{19}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

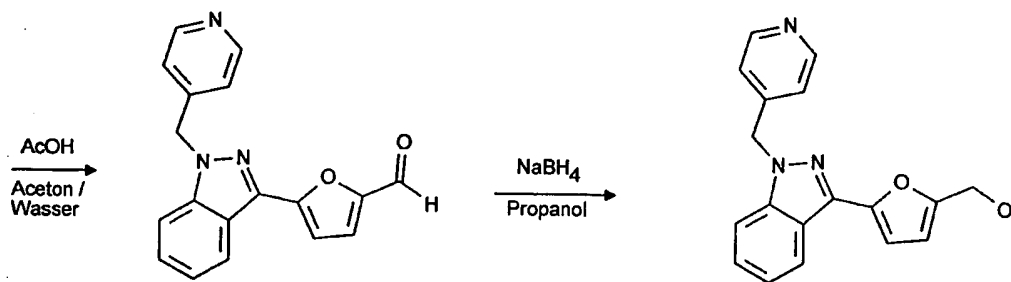
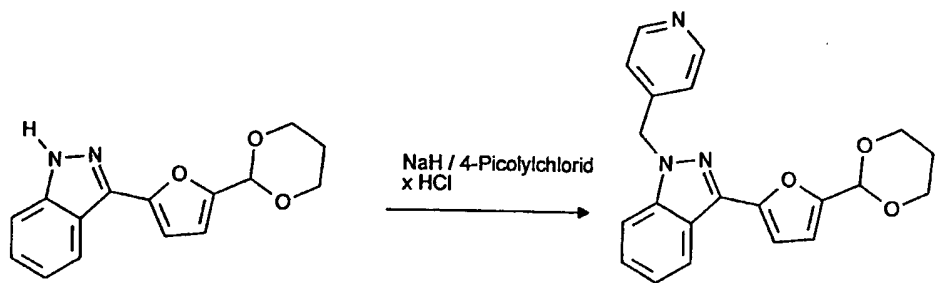
in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt,

15                    und im Fall der Reste  $-S(O)_{c1}NR^9R^{10}$  und  $-S(O)_{c1}NR^{9'}R^{10'}$  ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I-I) zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt und abschließend die Aminkomponente einsetzt

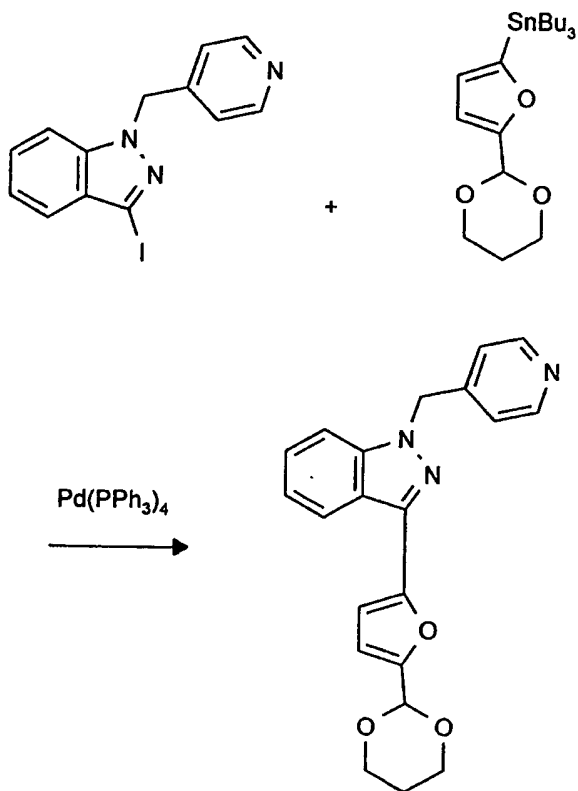
20                    und gegebenenfalls die unter  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und/oder  $A^1$  aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

**[A1]**



**[B1]**



Als Lösemittel für die einzelnen Schritte des Verfahrens [A1] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriimid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Toluol oder Dimethylformamid.

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl- $(C_1-C_6)$ amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylnpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat, Triethylamin und Natriumhydrid.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (I-II) eingesetzt.

Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösemittel für das Verfahren [B1] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdöl-

fraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

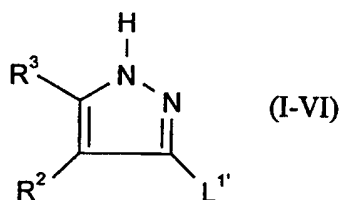
- 5 Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 10 Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung eignen sich im allgemeinen  $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2$ , Palladium-bis-dibenzylidenaceton ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ), [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ) oder  $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ . Bevorzugt ist  $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ .

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I-III) und (I-V) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

- 15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I-II) sind teilweise bekannt oder neu und können dann hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (I-VI)



in welcher

- 20  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung haben

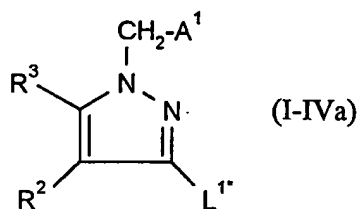
und

$\text{L}^1$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{L}^1$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,



mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I-V) in Analogie zu dem oben aufgeführten Verfahren [B1] umgesetzt.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) sind teilweise bekannt oder im Fall der Stannyle neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IVa)

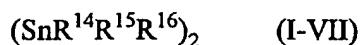


in welcher

$R^2$ ,  $R^3$  und  $A^1$  die oben angegebene Bedeutung haben,

$L^{1*}$  für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Iod steht,

- 10 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I-VII)



in welcher

$R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  die oben angegebene Bedeutung haben

wie oben beschrieben palladiumkatalysiert umgesetzt.

- 15 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I-IVa) und (I-VII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

- Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Carbonyl zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant,
- 20

Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-boranat, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

- 5 Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

- 10 Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $+50^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$ , im Falle des DIBAH,  $0^{\circ}\text{C}$ , Raumtemperatur im Falle des  $\text{NaBH}_4$ , besonders bevorzugt bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

- 15 Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und/oder THF oder Aceton, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure oder Trifluoressigsäure oder Toluolsulfonsäure in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $70^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei Raumtemperatur und Normaldruck.

- 20 Im Fall, daß die Reste der Formeln  $-\text{S}(\text{O})_{c1}\text{NR}^9\text{R}^{10}$  und  $-\text{S}(\text{O})_{c1}\text{NR}^9\text{R}^{10'}$  vorliegen, werden die entsprechenden unsubstituierten Verbindungen zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt. In einem zweiten Schritt erfolgt die Umsetzung mit den Aminen in einem der oben aufgeführten Ethern, vorzugsweise Dioxan. Im Fall  $c1 = 2$  wird anschließend eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt. Die Umsetzungen erfolgen in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $70^{\circ}\text{C}$  und  
25 Normaldruck.

Darüberhinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I-I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

- 30 Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre

therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid (SNP), Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1 und ähnliche Stoffe.

5 Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (1990) TIPS 11 S. 150 - 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I-I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I-I) führen zu einer Gefäßrelaxation, zu einer Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese  
15 Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

20 Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und  
25 ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt  
30 werden.

Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In in vitro-Untersuchungen an Zellen vaskulären

Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit kollagenstimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäß-relaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchen-aortenringen bestimmt. Die blutdrucksenkende Wirkung wurde an narkotisierten Ratten untersucht.

#### Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert. Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen und in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP, 1 µM) inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1 µM) zu den Zellen pipettiert. Nach Ende der 10-minütigen Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und die Zellen 16 Stunden lang bei -20°C lysiert. Anschließend wurde das intrazelluläre cGMP radioimmunologisch bestimmt.

#### Tabelle A

Beispiel Nr.	% cGMP-Steigerung
I-4	>1000
I-10	217
I-16	>1000
I-17	200
I-18	>1000
I-22	146
I-24	65

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

5 1,5 mm breite Ringe einer isolierten Kaninchen-Aorta werden einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Die Kontraktionskraft wird verstärkt und digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt.

10 Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren ( $IC_{50}$ ). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl.

Tabelle 2

	Beispiel Nr.	Aorta $IC_{50}$ (µm)
	I-4	8,0
15	I-10	9,0
	I-16	9,1
	I-18	7,2
	I-19	15
	I-20	8,2
20	I-21	>27
	I-22	8,8
	I-23	2,9
	I-24	26

**Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten**

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 - 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Suspension in Tyloselösung mittels Schlundsonde in verschiedenen Dosen oral verabreicht.

**Thrombozytenaggregationshemmung in vitro**

Zur Bestimmung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurden einem Teil 3,8%iger wäßriger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Mittels Zentrifugation erhält man aus diesem Blut plättchenreicheres Zitratplasma (PRP).

Für die Untersuchungen wurden 445 µl PRP und 5 µl der Wirkstofflösung bei 37°C im Wasserbad vorinkubiert. Anschließend wurde die Thrombozytenaggregation im Aggregometer bei 37°C bestimmt. Hierzu wurde die vorinkubierte Probe mit 50 µl Kollagen, einem aggregationsauslösenden Agens, versetzt, und die Veränderung der optischen Dichte erfaßt. Zur quantitativen Auswertung wurde der maximale Aggregationsresponse ermittelt und daraus die prozentuale Hemmung gegenüber der Kontrolle errechnet.

Die in der Ausführungsform I vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

- 5 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.
- 10 Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

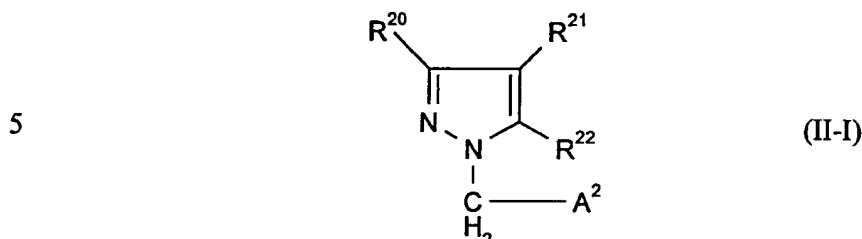
Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung  
15 vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

- Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in  
20 Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

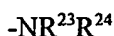
## II

Die vorliegende Erfindung betrifft in der mit II (römisch zwei) bezeichneten Ausführungsform neue 1-Heterocyclyl-methyl-substituierte Pyrazole der allgemeinen Formel (II-I),



in welcher

10  $R^{20}$  für einen 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Stickstoffatomen steht, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl und/oder durch eine Gruppe der Formel



substituiert ist,

15 worin

20  $R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

$R^{23}$  und  $R^{24}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls



zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel  $-NR^{25}$  enthalten kann,

worin

5  $R^{25}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-OR^{26}$  substituiert sein kann,

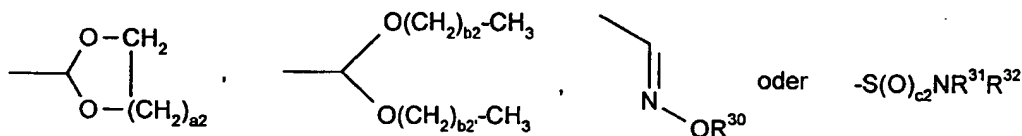
worin

$R^{26}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-SiR^{27}R^{28}R^{29}$  bedeutet,

worin

15  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



20 substituiert ist, worin

$b_2$  und  $b_2'$  gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

$a_2$  eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

$R^{30}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c2 eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

5  $R^{31}$  und  $R^{32}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann oder

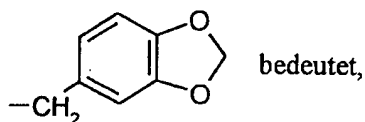
10 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten oder

15  $R^{31}$  und  $R^{32}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest  $-NR^{33}$  enthalten kann,

worin

$R^{33}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



20 oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

25  $R^{21}$  und  $R^{22}$  unter Einbezug der Doppelbindung einen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit einem Heteroatom aus der Reihe S, N und/oder O oder einen Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino,

- geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-S(O)_{c_2}NR^{31}R^{32}$  substituiert sind, worin  $c_2$ ,  $R^{31}$  und  $R^{32}$  die oben angegebene Bedeutung von  $c_2$ ,  $R^{31}$  und  $R^{32}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
- 10      $A^2$      für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylalkoxyacetyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 15     und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d_2}NR^{34}R^{35}$  substituiert ist,
- 20     worin
- $d_2$      eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- $R^{34}$  und  $R^{35}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 25     deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

Im Rahmen der Ausführungsform II der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der 1-Heterocycl-yl-methyl-substituierten Pyrazole können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineral-

30

säuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall-oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

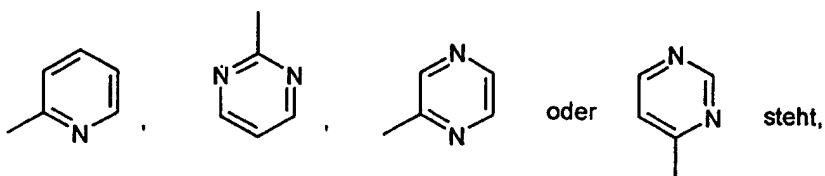
Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Ausführungsform II können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung gemäß der Ausführungsform II im Fall  $R^{20}$  für einen 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus im Fall  $R^{21}/R^{22}$  für einen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit 1 Heteroatom und im Fall  $A^2$  für einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen oder gesättigten Heterocyclus und im Fall der Gruppe  $NR^{23}R^{24}$  für einen gesättigten oder partiell ungesättigten 3- bis 7-gliedrigen Heterocyclus. Beispielsweise seien genannt: Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrazinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Morpholinyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranlyl.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (II-I),

in welcher

$R^{20}$  für einen Rest der Formel

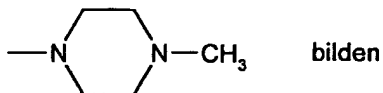


die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl und/oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>23</sup> R<sup>24</sup> substituiert sind,

worin

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morphinring oder einen Rest der Formel

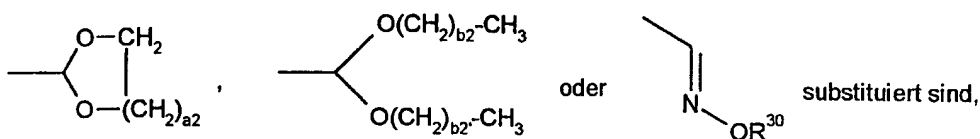


und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Fluor, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR<sup>26</sup> substituiert sein kann,

worin

R<sup>26</sup> geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



worin

5            b2 und b2' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

a2        eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

R<sup>30</sup>        Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10        R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> unter Einbezug der Doppelbindung einen Furyl-, Thienyl- oder Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das  
15        seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20        A<sup>2</sup> für Phenyl oder für Tetrahydropyranyl, Furyl, Tetrahydrofuranyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits  
25        durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d2}-NR^{34}R^{35}$  substituiert sind,

worin

$d2$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

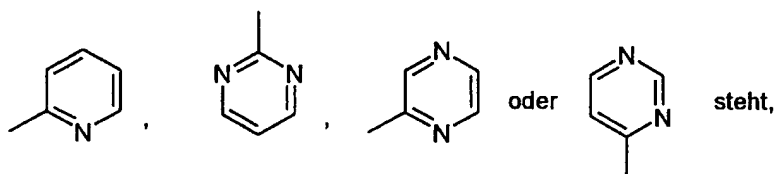
5  $R^{34}$  und  $R^{35}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl  
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis  
zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (II-I),

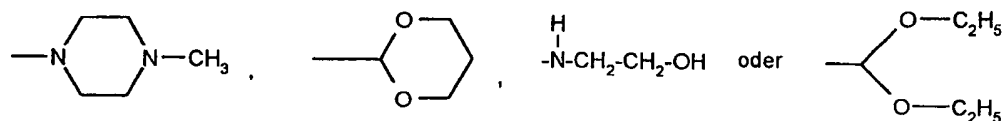
10 in welcher

$R^{20}$  für einen Rest der Formel



15 wobei die Ringsysteme, gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder  
verschieden durch Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy  
oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Methyl-  
amino, Amino, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Azido oder geradkettiges oder  
verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das  
seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, Amino, geradkettiges oder verzweig-  
20 tes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 3  
Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert sind

5  $R^{21}$  und  $R^{22}$  unter Einbezug der Doppelbindung einen Furyl-, Thienyl- oder Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15  $A^2$  für Phenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d2}-NR^{34}R^{35}$  substituiert sind,

worin

$d2$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

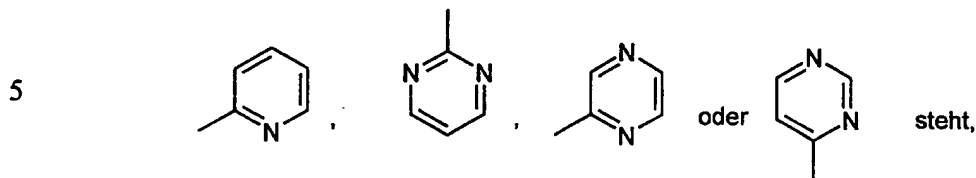
25  $R^{34}$  und  $R^{35}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,



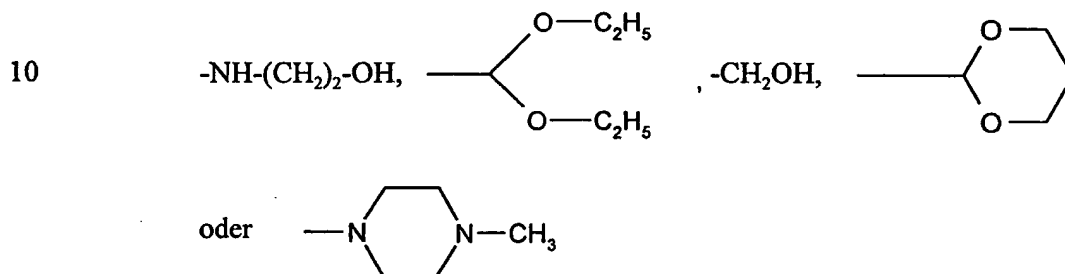
deren isomere Formen, Salze und N-Oxide.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (II-I), in welcher

$R^{20}$  für einen Rest der Formel



wobei die oben aufgeführten heterocyclischen Ringsysteme, gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Fluor, Formyl, Amino, Cyano, Methoxy, Methoxycarbonyl, Methylamino, Chlor oder durch einen Rest der Formel



substituiert sind,

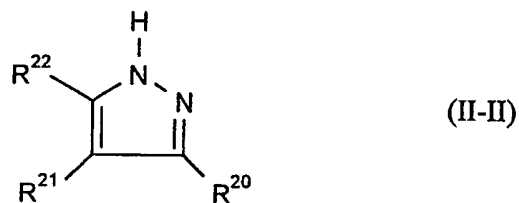
$R^{21}$  und  $R^{22}$  unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring bilden und

15  $A^2$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Cyano substituiert ist

und deren isomere Formen, Salze und N-Oxide.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II-I), dadurch gekennzeichnet, daß man

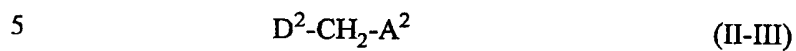
[A2] Verbindungen der allgemeinen Formel (II-II)



in welcher

$R^{20}$ ,  $R^{21}$  und  $R^{22}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II-III)



in welcher

$A^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

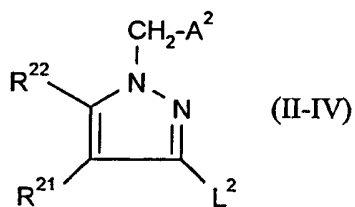
und

$D^2$  für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

10 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

[B2] Verbindungen der allgemeinen Formel (II-IV)



in welcher

15  $A^2$ ,  $R^{21}$  und  $R^{22}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

und

$L^2$  für einen Rest der Formel  $-\text{SnR}^{36}\text{R}^{37}\text{R}^{38}$ ,  $\text{ZnR}^{39}$ , Iod oder Triflat steht,

worin

$\text{R}^{36}$ ,  $\text{R}^{37}$  und  $\text{R}^{38}$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 und

$\text{R}^{39}$  Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II-V)



in welcher

10  $\text{R}^{20}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

und

im Fall  $L^2 = \text{SnR}^{17}\text{R}^{18}\text{R}^{19}$  oder  $\text{ZnR}^{20}$

$\text{T}^2$  für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

15 im Fall  $L^2 = \text{Jod oder Triflat}$

$\text{T}^2$  für einen Rest der Formel  $\text{SnR}^{36'}\text{R}^{37'}\text{R}^{38'}$ ,  $\text{ZnR}^{39'}$  oder  $\text{BR}^{40}\text{R}^{41}$  steht,

worin

$\text{R}^{36'}$ ,  $\text{R}^{37'}$ ,  $\text{R}^{38'}$  und  $\text{R}^{39'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^{36}$ ,  $\text{R}^{37}$ ,  $\text{R}^{38}$  und  $\text{R}^{39}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

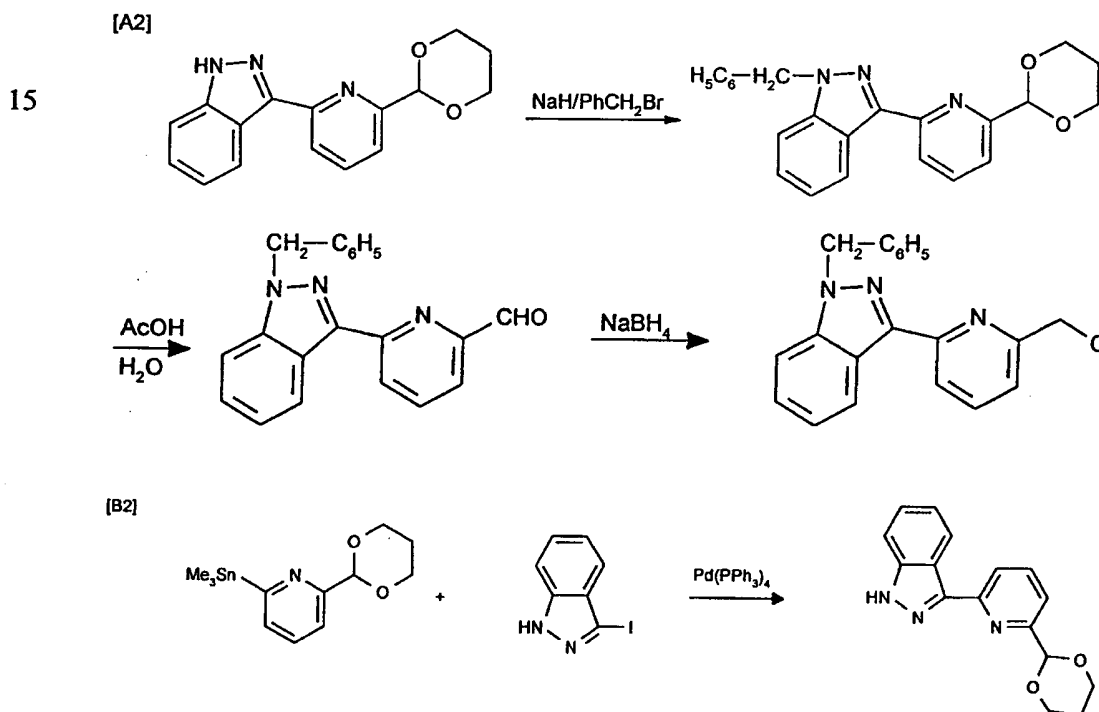
$R^{40}$  und  $R^{41}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

5 in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt,

und im Fall der Reste  $-S(O)_{c2}NR^{31}R^{32}$  und  $-S(O)_{c2}NR^{31'}R^{32'}$  ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (II-I) zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt und abschließend die Aminkomponente einsetzt,

10 und gegebenenfalls die unter  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  und/oder  $A^2$  aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Ausführungsform II können durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



Als Lösemittel für die einzelnen Schritte des Verfahrens [A2] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Toluol oder Dimethylformamid.

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren gemäß Ausführungsform II können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methyloperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat, Triethylamin und Natriumhydrid.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II-II) eingesetzt.

Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösemittel für das Verfahren [B2] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen,

- 5 Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

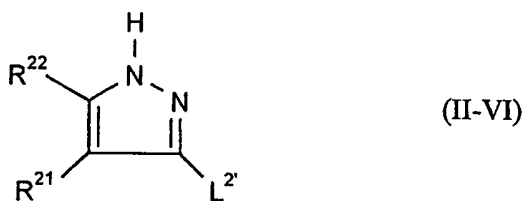
Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 10 Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung eignen sich im allgemeinen  $\text{PdCl}_2((\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2$ , Palladium-bis-dibenzylidenaceton ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ), [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ) oder  $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ . Bevorzugt ist  $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ .

- 15 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II-III) und (II-V) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II-II) sind teilweise bekannt und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

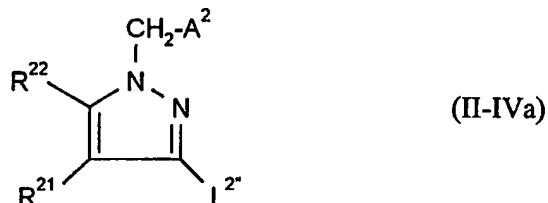
- 20  $\text{R}^{21}$  und  $\text{R}^{22}$  die oben angegebene Bedeutung haben

und

- $\text{L}^{2'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{L}^2$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II-V) in Analogie zu dem oben aufgeführten Verfahren [B2] umgesetzt.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II-IV) sind teilweise bekannt oder im Fall der Stannyle neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem
- 5 man die Verbindungen der allgemeinen Formel (II-IVa)



in welcher

$R^{21}$ ,  $R^{22}$  und  $A^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

$L^{2''}$  für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Iod steht,

- 10 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II-VII)



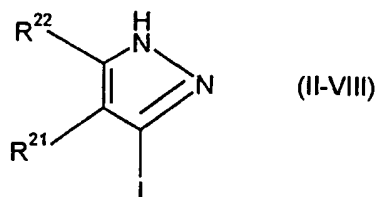
in welcher

$R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

wie oben beschrieben palladiumkatalysiert umgesetzt.

- 15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II-VII) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II-IVa) sind größtenteils neu und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (II-VIII)



in welcher

$R^{21}$  und  $R^{22}$  die oben angegebene Bedeutung haben mit den oben aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (II-V)

5  $R^{20}$ - $T^2$  (II-V)

worin  $R^{20}$  und  $T^2$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, und in Anwesenheit von Natriumhydrid in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Schutzgasatmosphäre umgesetzt.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II-VIII) sind größtenteils bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Carbonyl zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit  
 15 Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt  
 20 wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.



Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $+50^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$ , im Falle des DIBAL,  $0^{\circ}\text{C}$ , Raumtemperatur im Falle des  $\text{NaBH}_4$ , besonders bevorzugt bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.

- 5 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

10 Im Fall der Reste der Formel  $-\text{S}(\text{O})_{c_2}\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$  und  $-\text{S}(\text{O})_{c_2}\text{NR}^{31'}\text{R}^{32'}$  substituiert ist, werden die entsprechenden unsubstituierten Verbindungen zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt und in einem zweiten Schritt mit den Aminen in Anwesenheit von den oben aufgeführten Ethern, vorzugsweise Dioxan, versetzt und im Fall  $c_2 = 2$  eine Oxidation nach üblichen Methoden angeschlossen. Die Umsetzungen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $70^{\circ}\text{C}$  und Normaldruck.

15 Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und/oder THF oder Aceton, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure oder Trifluoressigsäure oder Toluolsulfonsäure in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $70^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei Raumtemperatur und Normaldruck.

20 Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (II-I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

25 Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroperussid (SNP), Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

30 Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die dem Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (1990) TIPS 11 S. 150 - 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (II-I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (II-I) führen zu einer Gefäßrelaxation/Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intra-  
zellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren,  
10 Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen  
15 Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose und Krankheiten des Urogenitalsystems wie bei-  
20 spielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In in vitro-Untersuchungen an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne  
25 NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit kollagenstimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchenaortenringen bestimmt. Die blutdrucksenkende Wirkung wurde an narkotisierten Ratten untersucht.

#### Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

30 Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bis zum

Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert. Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen und  
 5 in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP, 1  $\mu$ M) inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1  $\mu$ M) zu den Zellen pipettiert. Nach Ende der 10-minütigen Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und die Zellen 16 Stunden lang bei -20°C lysiert. Anschließend wurde das intrazelluläre cGMP radioimmunologisch be-  
 10 stimmt.

**Tabelle A**

Beispiel-Nr.	cGMP-Steigerung %
II-36	225
II-38	> 1 000
15 II-39	909
II-40	> 1 000
II-41	557
II-42	611
II-43	> 1 000
20 II-44	> 1 000
II-45	326
II-46	390
II-47	240
II-48	> 1 000
25 II-49	> 1 000
II-50	116
II-52	397
II-53	428
II-56	233
30 II-58	271
II-59	268

**Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro**

5 1,5 mm breite Ringe einer isolierten Kaninchen-Aorta werden einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Die Kontraktionskraft wird verstärkt und digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt.

10 Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren ( $IC_{50}$ ). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl.

**Tabelle B**

Beispiel-Nr.	AORTA $IC_{50}$ (µM)
II-36	13
15 II-39	11
II-40	2,4
II-41	13
II-42	10
II-38	11
20 II-48	13
II-49	65
II-50	>>31
II-51	>>30
II-52	14
25 II-53	18
II-55	>35

Beispiel-Nr.	AORTA IC <sub>50</sub> (μM)
II-56	>33
II-59	>33
II-60	>30
II-61	>30
II-62	13

5

#### **Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten**

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 - 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Suspension in Tyloselösung mittels Schlundsonde in verschiedenen Dosen oral verabreicht.

10

#### **Thrombozytenaggregationshemmung in vitro**

Zur Bestimmung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurden einem Teil 3,8%iger wäßriger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Mittels Zentrifugation erhält man aus diesem Blut plättchenreicheres Zitratplasma (PRP).

15

Für diese Untersuchungen wurden 445 μl PRP und 5 μl der Wirkstofflösung bei 37°C im Wasserbad vorinkubiert. Anschließend wurde die Thrombozytenaggregation nach der turbidometrischen Methode im Aggregometer bei 37°C bestimmt. Hierzu wurde die vorinkubierte Probe mit 50 μl Kollagen, einem aggregationsauslösenden Agens, versetzt, und die Veränderung der optischen Dichte erfaßt. Zur quantitativen Auswertung wurde der maximale Aggregationsresponse ermittelt und daraus die prozentuale Hemmung gegenüber der Kontrolle errechnet.

20

Die in der vorliegenden Erfindung in der Ausführungsform II beschriebenen Verbindungen stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen der NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

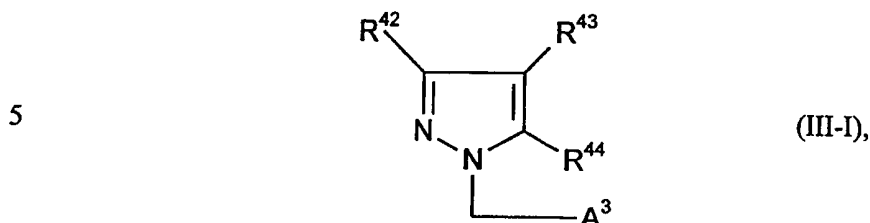
Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30mg/kg Körpergewicht.

#### Abkürzungen:

	Me =	Methyl
10	OMe =	Methoxy
	Et =	Ethyl
	OEt =	Ethoxy
	Ph =	Phenyl

## III

Die vorliegende Erfindung betrifft in der mit III (römisch drei) bezeichneten Ausführungsform neue 3-Heterocyclyl-substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (III-I)



in welcher

10  $R^{42}$  für einen gesättigten 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder für einen 5-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 2 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die auch über ein Stickstoffatom gebunden sein können, und die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Phenyl, Mercaptyl, Carboxyl, Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

15 das seinerseits durch Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-OR^{45}$  substituiert sein kann,

20 worin

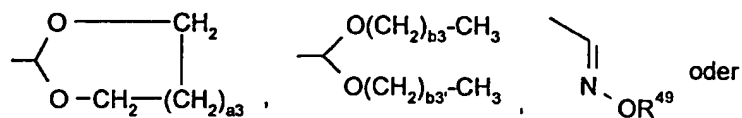
$R^{45}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-SiR^{46}R^{47}R^{48}$  bedeutet,

worin

25  $R^{46}$ ,  $R^{47}$  und  $R^{48}$  gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,



und/oder durch einen Rest der Formel



-S(O)<sub>c3</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup> substituiert sein können,

worin

5      a3, b3 und b3' eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

R<sup>49</sup>    Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c3      eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

10      R<sup>50</sup> und R<sup>51</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann oder

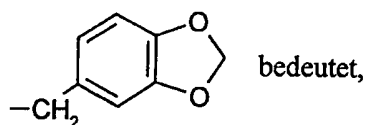
15      Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten oder

20      R<sup>50</sup> und R<sup>51</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest -NR<sup>52</sup> enthalten kann,

worin

R<sup>52</sup>    Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

5  $R^{43}$  und  $R^{44}$  unter Einbezug der Doppelbindung einen 5- gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit 1 Heteroatom aus der Reihe N, S und/oder O oder einen Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder  
10 verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 und/oder die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-S(O)_{c_3}NR^{50}R^{51}$  substituiert sind, worin  $c_3$ ,  $R^{50}$  und  $R^{51}$  die oben angegebene Bedeutung von  $c_3$ ,  $R^{50}$  und  $R^{51}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

20  $A^3$  für einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carb-  
25 oxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d_3}NR^{53}R^{54}$  substituiert ist,

worin

worin

d3 eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5 R<sup>53</sup> und R<sup>54</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl  
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis  
zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (III-I) können auch  
in Form ihrer Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren vor-  
liegen.

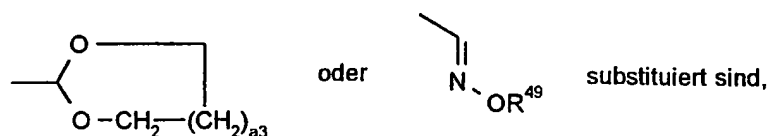
10 Im Rahmen der Ausführungsform III vorliegenden Erfindung werden physiolo-  
gisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfin-  
dungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit  
Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind  
15 z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phos-  
phorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfon-  
säure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure,  
Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall-oder Ammoniumsalze  
der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe be-  
sitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder  
Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder  
organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di-  
bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin  
oder Ethylendiamin.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich  
entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und  
Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die  
Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die  
Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in  
30 die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

- Heterocyclus steht im Rahmen der Ausführungsform III der Erfindung im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen gesättigten oder aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der 1, 2 oder 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Pyrimidyl, Pyridyl oder Tetrahydropyranyl.
- Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (III-I),  
in welcher
- $R^{42}$  für Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyranyl oder Morpholinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Trifluormethyl, Phenyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-OR^{45}$  substituiert sein kann,
- worin
- $R^{45}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-SiR^{46}R^{47}R^{48}$  bedeutet,
- worin
- $R^{46}$ ,  $R^{47}$  und  $R^{48}$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder durch einen Rest der Formel



substituiert sind,

worin

$a_3$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

5  $R^{49}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10  $R^{43}$  und  $R^{44}$  unter Einbezug der Doppelbindung einen Furyl-, Thienyl- oder Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

20  $A^3$  für Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Thienyl, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d3}-NR^{53}R^{54}$  substituiert sind,

worin

d3 eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^{53}$  und  $R^{54}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

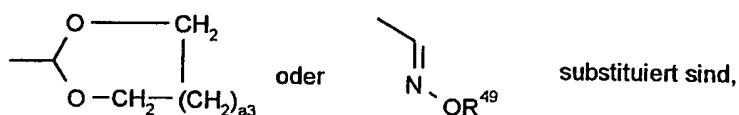
5 und deren isomere Formen und Salze.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (III-I),

in welcher

10  $R^{42}$  für Imidazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl oder Thiazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Trifluormethyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits  
15 durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Carboxyl, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch den Rest der Formel  $-O-CO-CH_3$  substituiert sein kann,

und/oder durch einen Rest der Formel



20 worin

a3 eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

$R^{49}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^{43}$  und  $R^{44}$  unter Einbezug der Doppelbindung einen Furyl-, Thienyl- oder Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden

5 durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10 A<sup>3</sup> für Tetrahydropyranyl, Phenyl, Thienyl, Pyrimidyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das  
15 seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d3}-NR^{53}R^{54}$  substituiert sind,

worin

d<sub>3</sub> eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

20 R<sup>53</sup> und R<sup>54</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze.

25 Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (III-I),

in welcher

R<sup>42</sup> für Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl oder Oxadiazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Ethoxycarbonyl, Phenyl

oder durch Methyl oder Ethyl substituiert sind, wobei die Alkylreste ihrerseits durch Hydroxy, Chlor, Ethoxycarbonyl, Oxycarbonylmethyl oder Methoxy substituiert sein können,

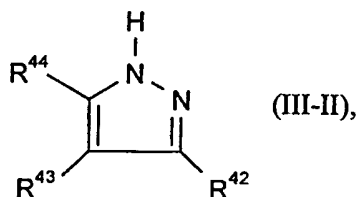
5  $R^{43}$  und  $R^{44}$  gemeinsam unter Änderung der Doppelbindung für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Nitro substituiert ist,

$A^3$  für Phenyl oder Fluor-substituiertes Phenyl oder Pyrimidyl steht,

und deren Isomere und Salze.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (III-I), dadurch gekennzeichnet, daß man

10 [A3] Verbindungen der allgemeinen Formel (III-II)



in welcher

$R^{42}$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III-III)

15  $D^3-CH_2-A^3$  (III-III),

in welcher

$A^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,

und

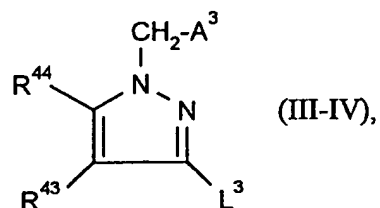
$D^3$  für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Brom steht,



in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

[B3] Verbindungen der allgemeinen Formel (III-IV)



5 in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

und

$L^3$  für einen Rest der Formel  $-SnR^{55}R^{56}R^{57}$ ,  $ZnR^{58}$ , Iod, Brom oder Triflat steht,

10 worin

$R^{55}$ ,  $R^{56}$  und  $R^{57}$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

$R^{58}$  Halogen bedeutet,

15 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III-V)



in welcher

$R^{42}$  die oben angegebene Bedeutung hat

und

im Fall  $L^3 = \text{SnR}^{55}\text{R}^{56}\text{R}^{57}$  oder  $\text{ZnR}^{58}$

$T^3$  für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

5 im Fall  $L^3 = \text{Jod, Brom oder Triflat}$

$T^3$  für einen Rest der Formel  $\text{SnR}^{55'}\text{R}^{56'}\text{R}^{57'}$ ,  $\text{ZnR}^{58'}$  oder  $\text{BR}^{59}\text{R}^{60}$  steht,

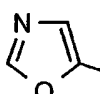
worin

$\text{R}^{55'}$ ,  $\text{R}^{56'}$ ,  $\text{R}^{57'}$  und  $\text{R}^{58'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^{55}$ ,  $\text{R}^{56}$ ,  $\text{R}^{57}$  und  $\text{R}^{58}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10  $\text{R}^{59}$  und  $\text{R}^{60}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt,

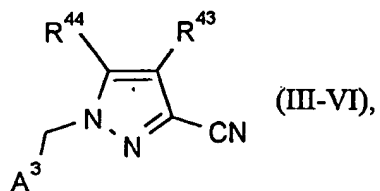
15 oder

[C3] im Fall  $\text{R}^{42} =$    $\text{COOR}^{61}$ ,

in welchen

$\text{R}^{61}$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

20 Verbindungen der allgemeinen Formel (III-VI)



in welcher

A<sup>3</sup>, R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Diazoverbindungen der allgemeinen Formel (III-VII)

5

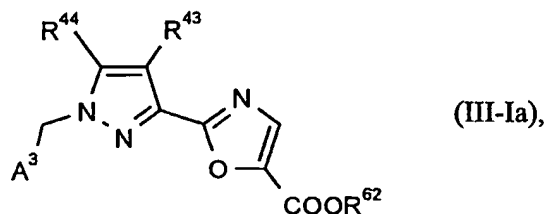


in welcher

R<sup>62</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

10

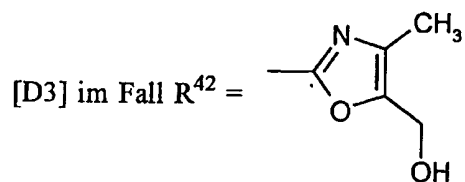
in Gegenwart von Kupfersalzen oder Rhodiumsalzen zu Verbindungen der allgemeinen Formel (III-Ia)



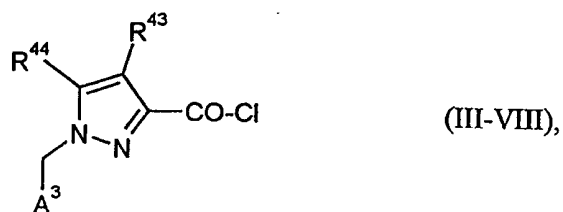
in welcher

A<sup>3</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup> und R<sup>62</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,



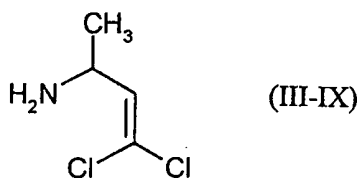
Verbindungen der allgemeinen Formel (III-VIII)



in welcher

- 5  $A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

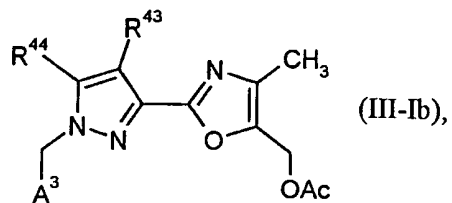
entweder direkt durch Umsetzung mit der Verbindung der Formel (III-IX)



in dem System  $\text{NaOCO-CH}_3/\text{N-Methylpyrrolidin}$

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-Ib)

10



in welcher

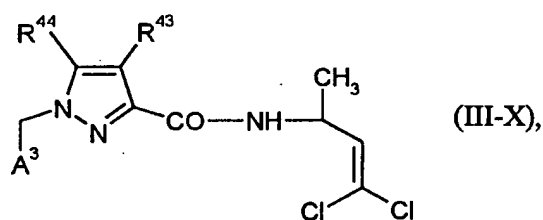
$R^{43}$ ,  $R^{44}$  und  $A^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und anschließend durch Einwirkung von Kaliumhydroxid in Methanol die Acetylgruppe abspaltet,

5 oder

zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (III-VIII) mit der Verbindung der Formel (III-IX) die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-X)



10 in welcher

$R^{43}$ ,  $R^{44}$  und  $A^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

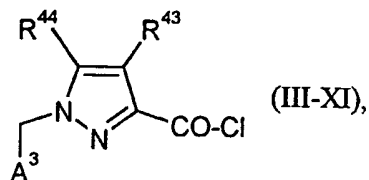
herstellt,

und in einem weiteren Schritt durch Einwirkung von Kaliumhydroxid die Hydroxymethylverbindungen herstellt,

15 und gegebenenfalls durch eine Alkylierung nach üblichen Methoden in die entsprechende Alkoxyverbindungen überführt,

oder

[E3] Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XI)



in welcher

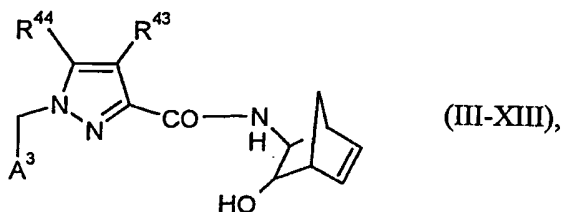
$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

durch Umsetzung mit der Verbindung der Formel (III-XII)

5



die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XIII)



in welcher

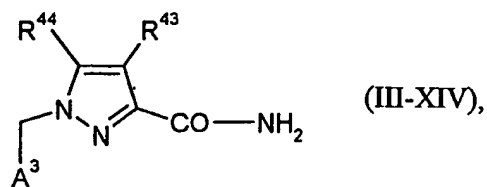
$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

10 herstellt,

und anschließend im Sinne einer Retro-Diels-Alderreaktion umsetzt (vgl. J. Org. Chem. 1988, 58, 3387-90)

oder

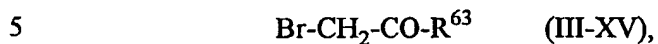
[F3] Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XIV)



in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

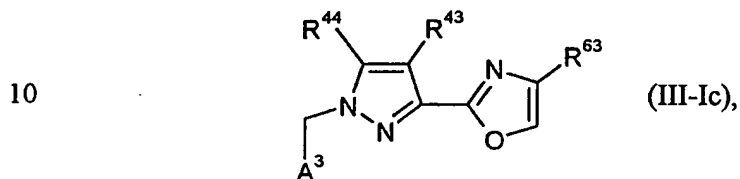
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XV)



in welcher

$R^{63}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

in inerten Lösemitteln zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (III-Ic)



in welcher

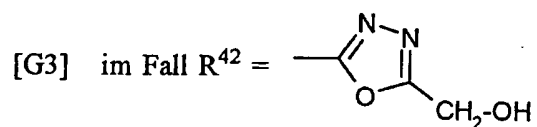
$A^3$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  und  $R^{63}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

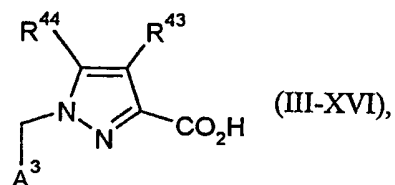
(vgl. Oxazoles, J. Wiley/New York, 1986, S. 11/12),

15 und im Fall der Ester ( $R^{63} = CO_2-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ ), eine Reduktion nach üblichen Methoden zu den entsprechenden Hydroxymethylverbindungen durchführt,

oder



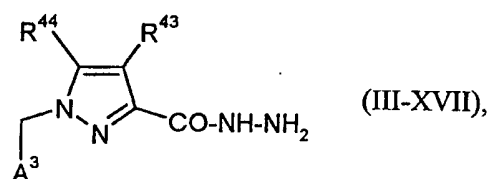
Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III-XVI)



in welcher

- 5  $A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Hydrazinhydrat zunächst in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XVII)

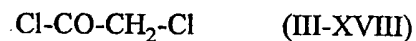


in welcher

- 10  $A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

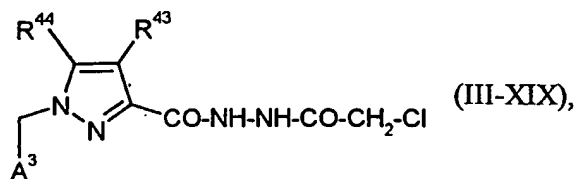
überführt,

in einem weiteren Schritt mit der Verbindung der Formel (III-XVIII)



die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XIX)



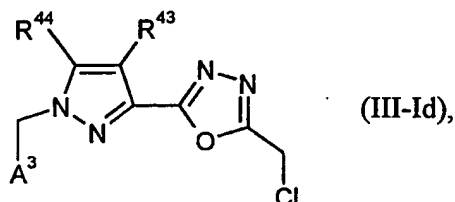


in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

- 5 anschließend unter Einwirkung von Phosphoroxyltrichlorid eine Cyclisierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (III-Id)



in welcher

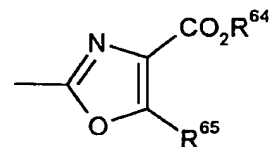
$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

- 10 durchführt,

und wie oben bereits beschrieben über die Stufe der entsprechenden -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>3</sub> substituierten Verbindungen die -CH<sub>2</sub>-OH substituierten Verbindungen herstellt, (vgl. Arzn. Forsch. 45 (1995) 10, 1074-1078),

oder

- 15 [H3] im Fall, daß  $R^{42}$  für einen Rest der Formel



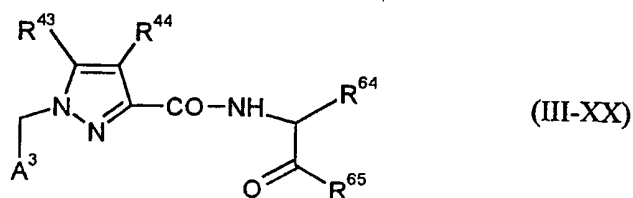
steht,

worin

$R^{64}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und

$R^{65}$  den Bedeutungsumfang der oben unter dem heterocyclischen Rest  $R^{42}$  aufgeführten Untersubstituenten umfaßt

5 Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XX)



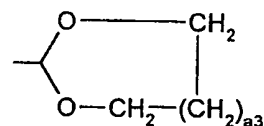
in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{64}$  und  $R^{65}$  die oben angegebene Bedeutung haben

10 im System  $PPh_3/J_2$  in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise mit Triethylamin umgesetzt

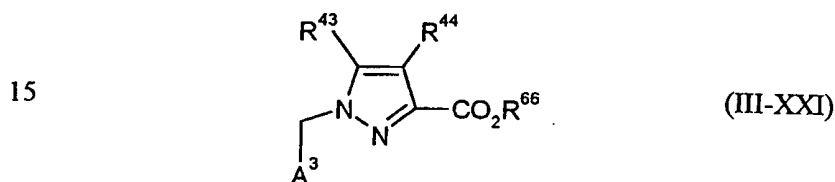
oder

[I3] im Fall, daß  $R^{45}$  für die Gruppe der Formel



steht, worin  $a_3$  die oben angegebene Bedeutung hat

Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXI)

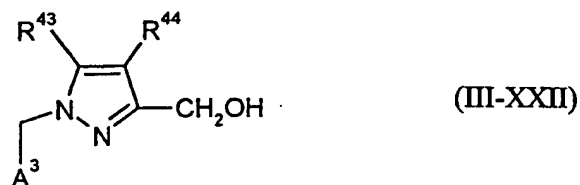


15 in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{66}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{64}$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

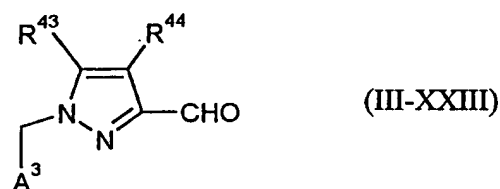
- 5 entweder zunächst durch Reduktion nach üblichen Methoden in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXII)



in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

- 10 überführt und anschließend durch Oxidation die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXIII)



in welcher

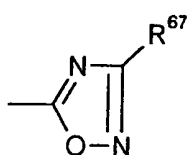
$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt oder

- 15 direkt die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXI) durch Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXIII) überführt

und abschließend mit 1,2- oder 1,3-Dihydroxyverbindungen nach klassischen Methoden umgesetzt

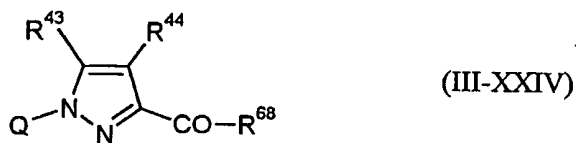
oder

[J3] im Fall, daß  $R^{42}$  für den Rest der Formel  steht,

worin

5  $R^{67}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{65}$  und mit dieser gleich oder verschieden ist,

entweder Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXIV)



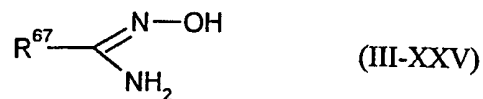
in welcher

$R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben und

10 Q für Wasserstoff oder für den  $-CH_2-A^3$ -Rest steht und

$R^{68}$  für Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise für Chlor, Methoxy oder Ethoxy steht

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXV)

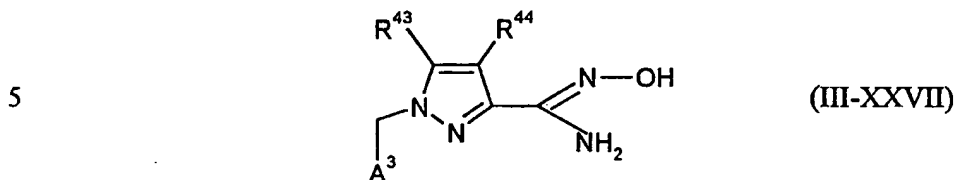


15 in welcher

$R^{67}$  die oben angegebene Bedeutung hat

gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt und im Fall  $Q = H$  anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel  $A^3-CH_2-Br$  (III-XXVI), in welcher A die oben angegebene Bedeutung hat umgesetzt oder

Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXVII)



in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXVIII)



10 in welcher

$R^{67}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{67}$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist

und

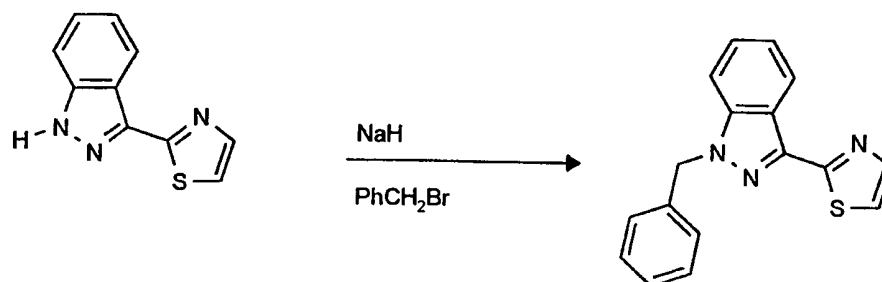
15  $R^{68}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{68}$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt.

und im Fall der Reste  $-S(O)_{c3}NR^{50}R^{51}$  und  $-S(O)_{c3}NR^{50'}R^{51'}$  ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (III-I) zunächst eine Umsetzung mit Thionylchlorid und abschließend mit der Aminkomponente durchführt.

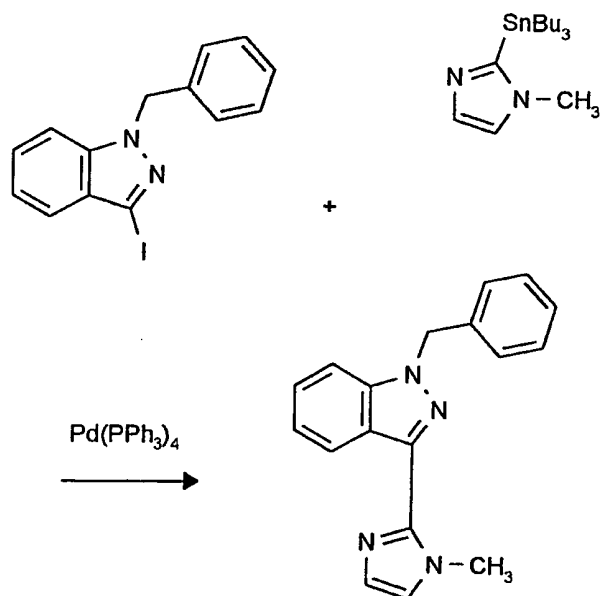
20 und gegebenenfalls die unter  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  und/oder  $A^3$  aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

Die oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

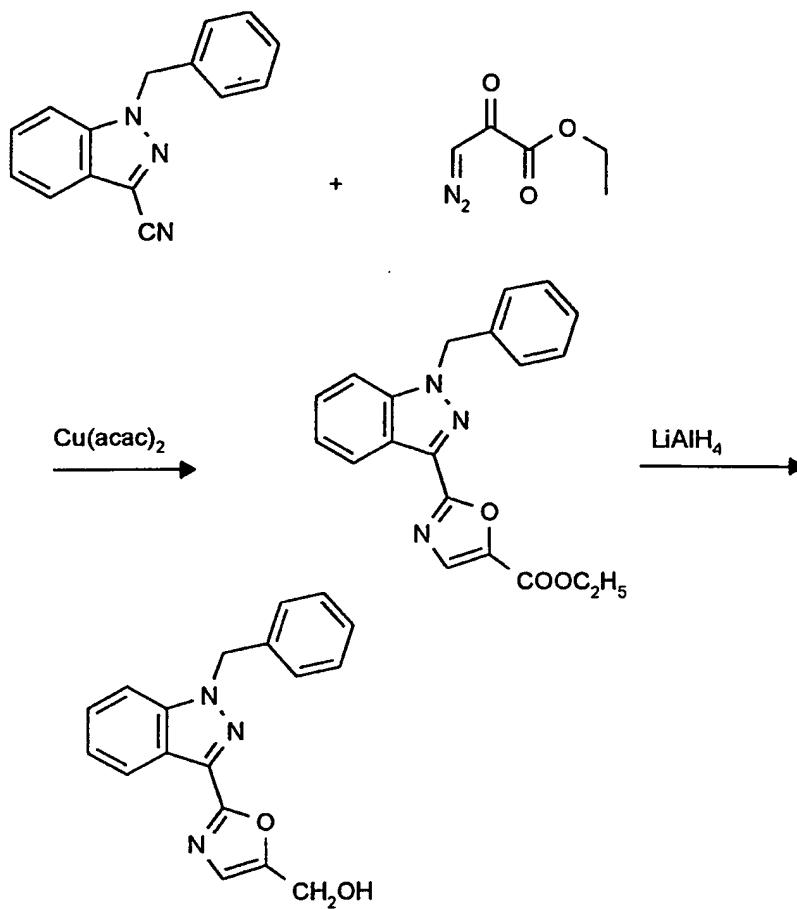
[A3]



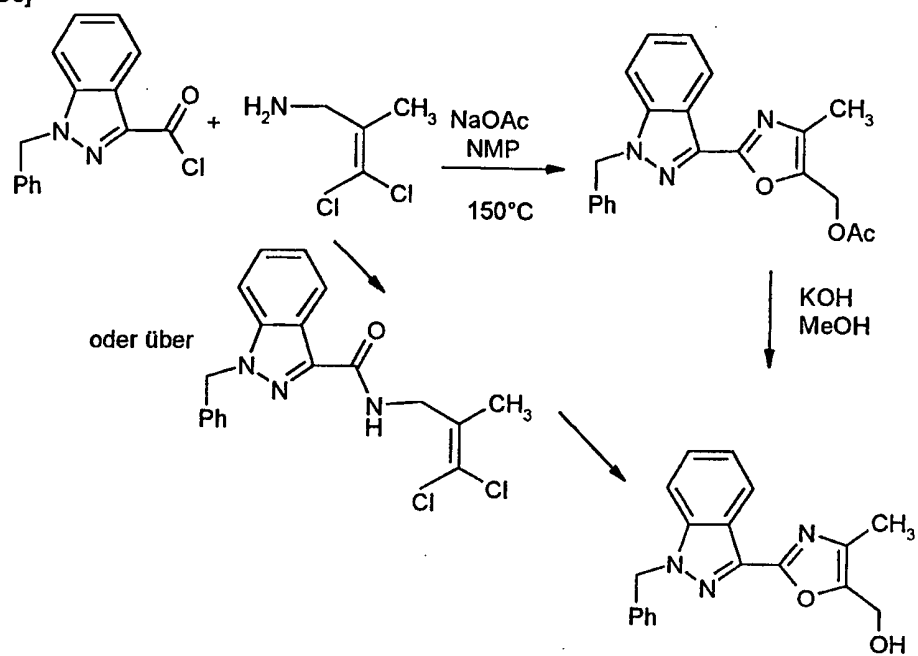
[B3]



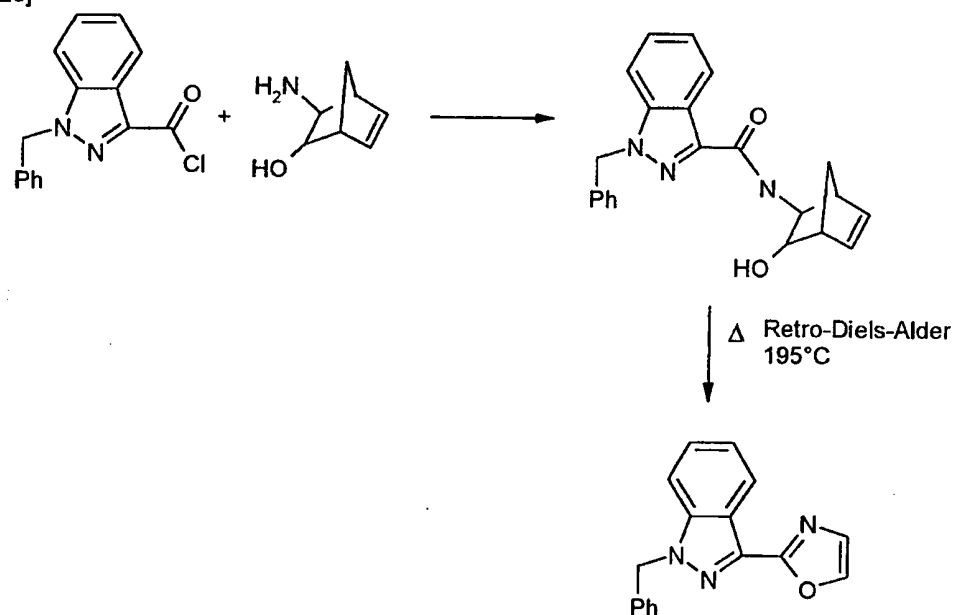
[C3]



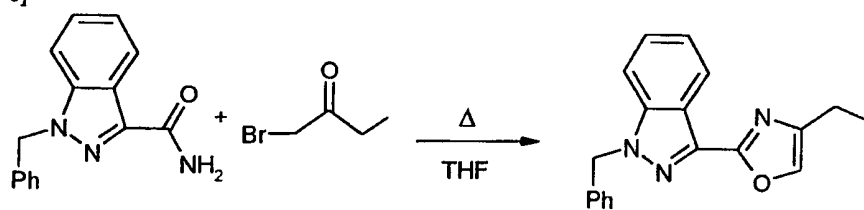
[D3]



[E3]

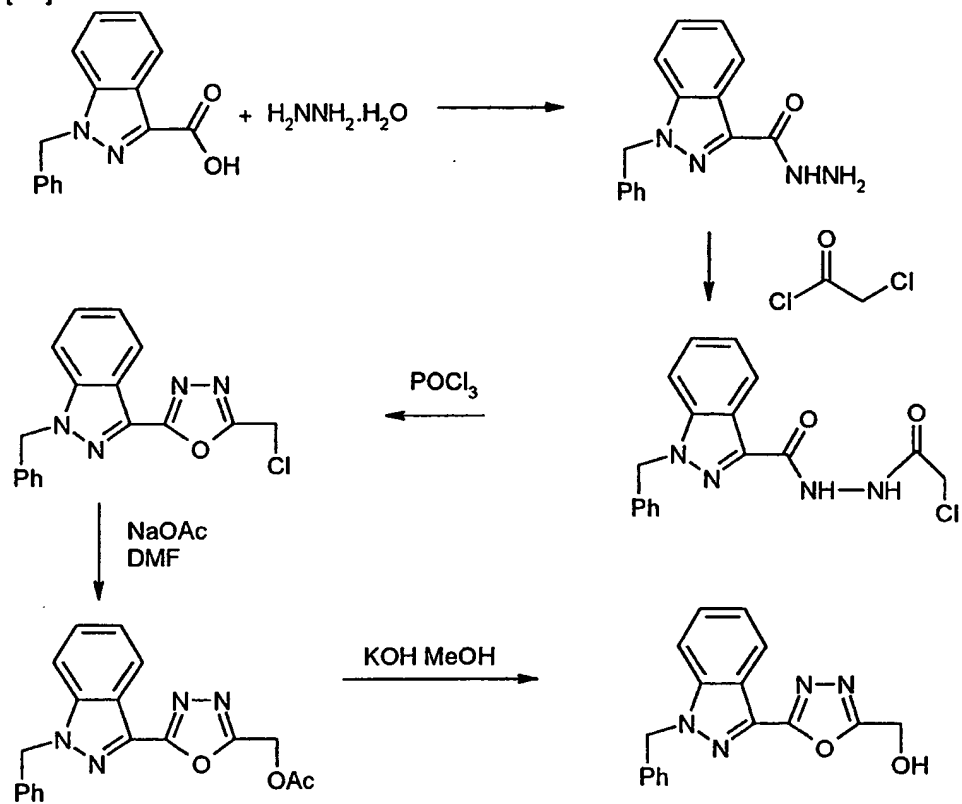


[F3]

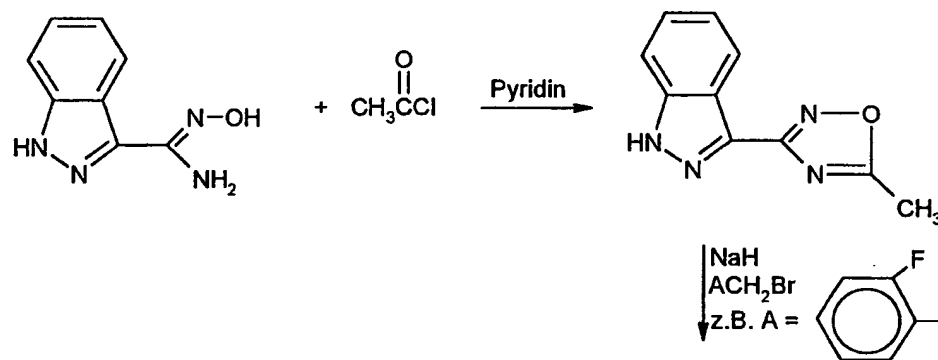


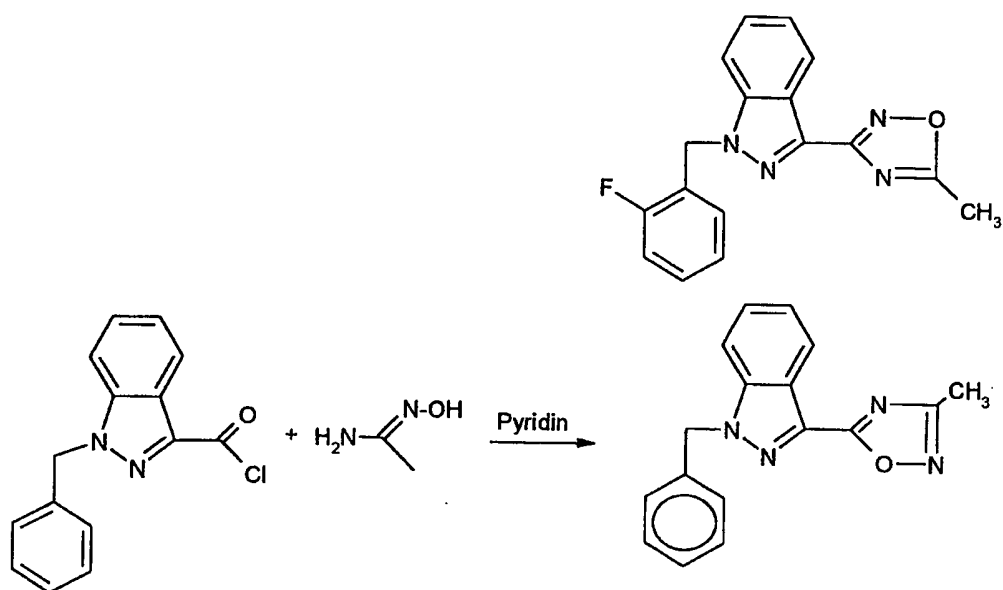


[G3]



[J3]





Als Lösemittel für die einzelnen Schritte des Verfahrens [A3] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Toluol oder Dimethylformamid.

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl- ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, N-Methylpyrrolidon, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat, Triethylamin, Natriumhydrid und N-Methylpyrrolidon.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (III-II) eingesetzt.

5 Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

10 Als Lösemittel für das Verfahren [B3] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. 15 Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

20 Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung eignen sich im allgemeinen  $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2$ , Palladium-bis-dibenzylidenaceton ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ), [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ) oder 25  $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ . Bevorzugt ist  $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ .

Als Lösemittel für das Verfahren [C3] eignen sich einige der oben aufgeführten Lösemittel, wobei Benzol besonders bevorzugt ist.

Als Metallsalze eignen sich im Rahmen der Erfindung Kupfersalze oder Rhodium-(II)salze wie beispielsweise  $\text{CuOTf}$ ,  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ,  $\text{Rh}(\text{OAc})_2$ . Bevorzugt ist Kupferacetylacetonat.

Die Salze werden in katalytischen Mengen eingesetzt.

- 5 Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $0^\circ\text{C}$  bis  $150^\circ\text{C}$ , bevorzugt von  $+20^\circ\text{C}$  bis  $+110^\circ\text{C}$  durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 10 Das erfindungsgemäße Verfahren [D3] erfolgt mit einer der oben aufgeführten cyclischen Aminbasen, vorzugsweise mit N-Methylpyrrolidon, in einem Temperaturbereich von  $100^\circ\text{C}$  bis  $200^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $150^\circ\text{C}$ .

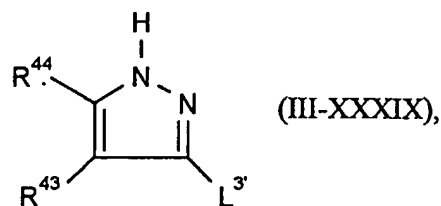
Das erfindungsgemäße Verfahren [E3] erfolgt in einem Temperaturbereich von  $150^\circ\text{C}$  bis  $210^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $195^\circ\text{C}$ .

- 15 Das erfindungsgemäße Verfahren [F3] erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise in Tetrahydrofuran bei Rückflußtemperatur.

Die Umsetzung der freien Methylhydroxygruppe zu den entsprechenden Methylalkoxyverbindungen erfolgt nach üblichen Methoden durch Alkylierung mit Alkylhalogeniden, vorzugsweise Alkyljodiden in Anwesenheit einer der oben aufgeführten Basen, vorzugsweise Natriumhydrid.

- 20 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III-III), (III-V), (III-VI), (III-VII), (III-VIII), (III-IX), (III-XI), (III-XII), (III-XIV), (III-XVI) und (III-XVIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

- 25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-II) sind teilweise bekannt und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXXIX)



in welcher

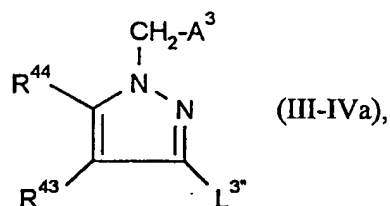
$R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben

und

- 5  $L^{3'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $L^3$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III-V) in Analogie zu dem oben aufgeführten Verfahren [B3] umsetzt.

- 10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-IV) sind teilweise bekannt oder im Fall der Stannyle neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-IVa)

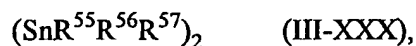


in welcher

$R^{43}$ ,  $R^{44}$  und  $A^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

- 15  $L^{3''}$  für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Iod steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXX)



in welcher

$R^{55}$ ,  $R^{56}$ ,  $R^{57}$  die oben angegebene Bedeutung haben

wie oben beschrieben Palladiumkatalysiert umgesetzt.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III-IVa) und (III-XXX) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III-X), (III-XIII), (III-XVII) und (III-XIX) sind teilweise neu und können beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

10 Das Verfahren [H3] verläuft im Rahmen der Erfindung nach üblichen Methoden, insbesondere nach den Ausführungen aus den Publikationen P. Wipf, CP. Miller, J. Org. Chem. 1993, 58, 3604, C.S. Moody et al, Synlett 1996, Seite 825.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XX) sind teilweise bekannt oder aus den entsprechenden Amiden durch Umsetzung mit  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -ketoestern unter Rhodiumsalz-Katalyse herstellbar (vgl. hierzu C.J. Moody et al, Synlett 1996, 825).

Das Verfahren [I3] erfolgt nach den üblichen Methoden zur Herstellung von Acetalen. Die Reduktionsschritte werden im weiteren detailliert beschrieben.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III-XXI), (III-XXII) und (III-XXIII) sind teilweise bekannt oder als Species neu und können dann wie oben beschrieben hergestellt werden.

Das Verfahren [I3] erfolgt in Analogie zu den Publikationen S. Chim u. H.J. Shirie, J. Heterocycl. Chem. 1989, 26, 125 und J. Med. Chem. 1990, 33, 113.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III-XXIV) und (III-XXV) sind teilweise bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXVI) sind teilweise bekannt oder neu und können dann aus den entsprechenden Cyano-substituierten Verbindungen

und Hydroxylaminhydrochlorid hergestellt werden. Gegebenenfalls kann dabei eine Base, vorzugsweise Natriummethanolat in Methanol, zugesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXVII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

- 5 Die Verfahren [H3] bis [J3] verlaufen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis zur jeweiligen Rückflußtemperatur und Normaldruck.

- Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Carbonyl zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit
- 10 Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumborant, Zinkborant, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt
- 15 wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

- 20 Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C, im Falle des DIBAH, 0°C, Raumtemperatur im Falle des NaBH<sub>4</sub>, besonders bevorzugt bei -78°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.

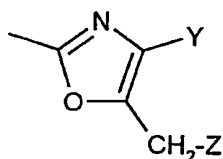
- 25 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

- Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und/oder THF oder Aceton, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure oder Trifluoressigsäure oder Toluolsulfonsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 70°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur
- 30 und Normaldruck.

Im Fall, daß die Reste der Formeln  $-S(O)_{c3}NR^{50}R^{51}$  und  $-S(O)_{c3}NR^{50'}R^{51'}$  vorliegen, werden die entsprechenden unsubstituierten Verbindungen zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt. In einem weiteren Schritt erfolgt die Umsetzung mit den Aminen in einem der oben aufgeführten Ethern, vorzugsweise Dioxan. Im Fall  $c3 = 2$  wird anschließend eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt. Die Umsetzungen erfolgen in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}C$  bis  $70^{\circ}C$  und Normaldruck.

Erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Ausführungsform III, in denen  $R^{42}$  einen Oxazolyl-Rest der Formel (III-XXVIII)

10

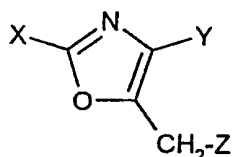


(III-XXVIII)

darstellt, worin Y und Z die unten angegebene Bedeutung aufweisen, lassen sich bevorzugt nach dem im folgenden beschriebenen, neuen, allgemein zur Herstellung von Oxazolylverbindungen diesen Typs anwendbarem Verfahren herstellen.

Gegenstand der Erfindung ist somit weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Oxazolylverbindungen der allgemeinen Formel (III-XXIX)

15



(III-XXIX)

in der

X und Y gleich oder verschieden und für gegebenenfalls substituierte aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische, aromatische und heterocyclische Reste, einschließlich gesättigter, ungesättigter oder aromatischer heteromono- oder heteropolycyclischer Reste, Carboxyl, Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Cyano oder für Wasserstoff stehen können,

20



worin die aromatischen und heterocyclischen Reste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

5 Halogen, Formyl, Acyl, Carboxyl, Hydroxy, Alkoxy, Aroxy, Acyloxy, gegebenenfalls alkylsubstituiertem Amino, Acylamino, Aminocarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Nitro, Cyano, Phenyl, und

Alkyl, das durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10 Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxy, Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl,

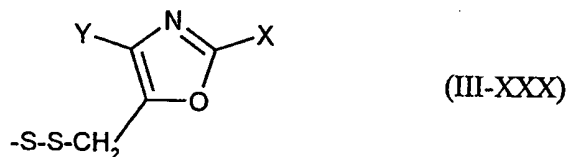
sowie Heterocyclyl und Phenyl, die durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können, ausgewählt aus:

15 Amino, Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, Acyl, Alkylthio, Alkyl-oxyacyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl, gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiertem Alkyl,

20 und worin die aliphatischen, cycloaliphatischen und araliphatischen Reste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Hydroxy, Alkoxy, Aroxy, Acyloxy, alkylsubstituiertem Amino, Acylamino, Aminocarbonyl, Alkoxy-carbonyl und Acyl.

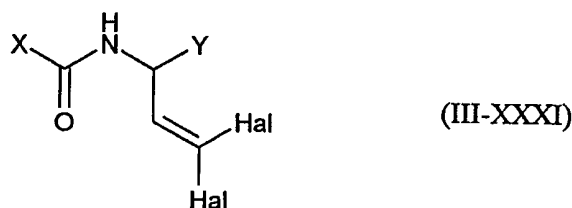
Z ausgewählt wird aus der Gruppe, die besteht aus:

25 Hydroxy, Alkoxy, gegebenenfalls alkyl- und/oder halogensubstituiertem Arylalkoxy, gegebenenfalls alkyl- und/oder halogensubstituiertes Aroxy, Aroyloxy, Acyloxy, Alkylthio, gegebenenfalls alkyl- und/oder halogensubstituiertes Arylthio, Diacylimido oder einer Gruppe der Formel (III-XXX)



in der Y und X die oben angegebene Bedeutung besitzen,

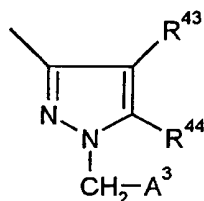
dadurch gekennzeichnet, daß Amide der Formel (III-XXXI)



- 5 in der Y und X die oben angegebene Bedeutung besitzen und Hal für Chlor oder Brom steht, mit Verbindungen der Formel  $M1^+Z^-$  oder  $M2^{2+}(Z^-)_2$  umgesetzt werden, in denen M1 ein Alkalimetall ist, M2 ein Erdalkalimetall ist und Z wie oben definiert ist.

- 10 Bezüglich konkreter Beispiele, die die obigen Definitionen der Substituenten in ihrem Umfang enthalten, sei auf die entsprechenden Bedeutungen in den oben gemachten Erläuterungen zu den Verbindungen der Ausführungsform III der vorliegenden Erfindung verwiesen.

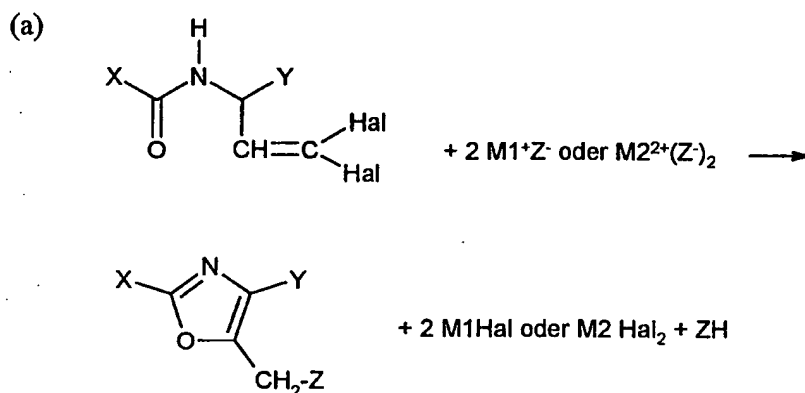
- 15 In einer bevorzugten Ausführungsform dieses Verfahrens werden Oxazolyilverbindungen der vorliegenden Erfindung hergestellt, in denen X in der obigen allgemeinen Formel (III-XXIX)



ist, worin  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  und  $A^3$  wie oben definiert sind und Y Alkyl oder gegebenenfalls alkyl- oder halogensubstituiertes Phenyl ist.

Als Oxazole, die nach dem Herstellungsverfahren erhalten werden, seien beispielsweise genannt: 2,4-Dimethyl-5-methoxymethyl-oxazol, 2-Ethyl-5-methoxymethyl-oxazol, 2-Isopropyl-4-ethyl-5-ethoxymethyl-oxazol, 2-Cyclopropyl-4-hexyl-5-isopropoxymethyl-oxazol, 2-Phenyl-4-methyl-5-methoxymethyl-oxazol, 2-(m-Trifluormethylphenyl)-4-methyl-5-butoxymethyl-oxazol, 4-Methyl-5-methoxymethyl-2-(m-trifluorphenyl)-oxazol, 2-Phenyl-4-methyl-5-phenoxy-methyl-oxazol, 2-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-4-methyl-5-p-tert.-butylphenoxy-methyl-oxazol, 2,4-Dimethyl-5-acetoxymethyl-oxazol, 2,4-Dimethyl-5-(3-heptylcarbonyloxy)-methyl-oxazol, 2-Phenyl-4-methyl-5-acetoxymethyl-oxazol, 2-(1-Benzylindazol-3-yl)-5-hydroxymethyl-4-methyl-oxazol, 5-Acetoxymethyl-2-(1-Benzylindazol-3-yl)-4-methyl-oxazol, 2-(1-Benzylindazol-3-yl)-5-methoxymethyl-4-methyl-oxazol, 2-[1-(2-Fluorobenzyl)indazol-3-yl]-5-hydroxymethyl-4-methyl-oxazol, 2-[1-(2-Fluorobenzyl)indazol-3-yl]-5-methoxymethyl-4-methyl-oxazol, 2-[1-(2-Fluorobenzyl)indazol-3-yl]-4-methyl-5-(N-phthalimidomethyl)-oxazol, 4-Ethyl-2-[1-(2-Fluorobenzyl)indazol-3-yl]-5-hydroxymethyl-oxazol, 2-Phenyl-4-ethyl-5-benzoyloxymethyl-oxazol, 2-Phenyl-4-methyl-5-methylmercaptomethyl-oxazol, Bis-[(2-phenyl-4-methyl-oxazol-5-yl)methyl]-disulfid und 2-Phenyl-4-methyl-5-N-phthalimidomethyl-oxazol.

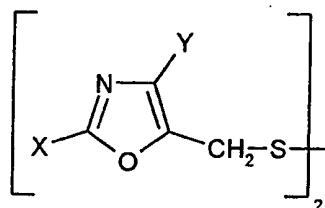
Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Oxazol-Verbindungen wird z.B. so durchgeführt, daß Amide gemäß Gleichung (a) mit Verbindungen der Formel  $M1^+Z^-$  oder  $M2^{2+}(Z^-)_2$  umgesetzt werden:



M1 in der Verbindung  $M1^+Z^-$  ist ein Alkalimetall ausgewählt aus z.B. Lithium (Li), Natrium (Na) oder Kalium (K), bevorzugt Natrium oder Kalium. Als beispielhafte Verbindungen der Formel  $M1^+Z^-$  seien genannt Alkoholate wie Na-methylat, Na-butylat, K-tert.-butylat, Phenolate wie Na-phenolat und Na-4-tert.-

butyl-phenolat, Carbonsäuresalze wie Na- oder K-acetat, Li-butytrat, Na-benzoat und Na-2,6-difluorbenzoat, Phthalimid-Salze wie K- und Na-phthalimide, Hydroxide wie KOH, NaOH und LiOH, Mercaptide wie die Natriumsalze von Methylmercaptan oder Thiophenol und  $\text{Na}_2\text{S}_2$ , das zu dem Disulfid der Formel

5

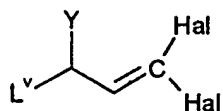


führt.

M2 in der Verbindung  $\text{M2}^{2+}(\text{Z}^-)_2$  ist ein Erdalkalimetall ausgewählt z.B. aus Magnesium oder Calcium.

Die erfindungsgemäße Umsetzung gemäß Gleichung (a) wird in Lösungsmitteln bei Temperaturen von etwa 20°C bis 200°C ausgeführt. Als Lösungsmittel eignen sich polare Verbindungen wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, N-Methyl-ε-caprolactam und Dimethylsulfoxid, weiterhin kommen auch Verbindungen der Formel Z-H als Lösungsmittel infrage, beispielsweise kann die Umsetzung der Amide mit Na-methylat mit Erfolg in Methanol ausgeführt werden. Zusatz von basischen Hilfsstoffen wie z.B.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  oder  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  kann vorteilhaft sein. Die Isolierung der erhaltenen Oxazole gelingt nach Entfernung unlöslicher Salze durch Filtration und gegebenenfalls destillativer Abtrennung von Lösungsmitteln durch Extraktion der Oxazole mit geeigneten Lösungsmitteln, wie z.B. Kohlenwasserstoffen wie Cyclohexan oder Toluol oder Chlorkohlenwasserstoffen wie z.B. Dichlormethan oder Chlorbenzol oder Estern wie Essigester oder Ethern aus dem zur Abtrennung von wasserlöslichen Produkten mit Wasser versetztem Rohprodukt. Die Reinigung des Rohproduktes kann durch übliche Verfahren wie z.B. Destillation oder Kristallisation oder chromatographisch ausgeführt werden.

Die Amide als Ausgangsverbindungen werden nach bekannten Verfahren, z.B. ausgehend von Verbindungen der Formel a, b oder c erhalten.



a-c

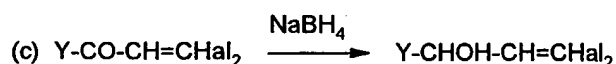
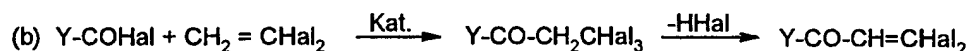
a: Hal = Cl oder Br; L<sup>v</sup> = NH<sub>2</sub>b: Hal = Cl oder Br; L<sup>v</sup> = OHc: Hal = Cl oder Br; L<sup>v</sup> = Cl oder Br

Ausgehend von Aminen der Formel a werden Amine der Formel (XXXI) in bekannter Weise durch Umsetzung mit entsprechenden Acylierungsmitteln, wie z.B. Säurehalogeniden, Estern oder Säuren, erhalten.

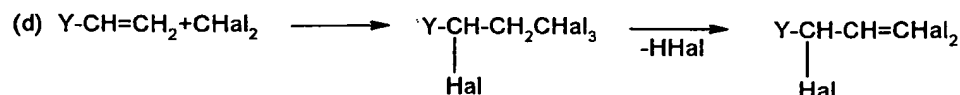
- 5 Ausgehend von Verbindungen der Formel b oder c erhält man Amide in bekannter Weise durch Umsetzung mit Nitrilen in Gegenwart von starken Säuren.

- 10 Amide entsprechend der Formel a sind z.B. durch Hydrolyse unter sauren Bedingungen aus Amidon zugänglich, die in bekannter Weise durch Ritter-Reaktion aus Alkylhalogeniden bzw. Allylalkoholen der Formel b und c erhalten werden. Schließlich können solche Amine auch über allylische nucleophile Substitution mit z.B. Phthalimidsalzen aus den entsprechenden Allylhalogeniden der Formel c über die Stufe der entsprechende substituierten Phthalimide und nachfolgende Solvolyse erhalten werden.

- 15 Verbindungen der Formel b sind gemäß Gleichung (b) und (c) in zwei Reaktionsschritten aus einfachen Ausgangsmaterialien in bekannter Weise leicht zugänglich:



- 20 Verbindungen der Formel c werden in bekannter Weise z.B. durch radikalisch initiierte Addition von Tetrachlor- oder Tetrabrommethan an entsprechende olefinische Verbindungen und nachfolgende Eliminierung von Halogenwasserstoff gemäß Gleichung (d) erhalten:



Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (III-I)/(III-Ia) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

5 Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

10 Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (1990) TIPS 11 S. 150 - 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (III-I)-(III-Id) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (III-I)-(III-Id) führen zu einer Gefäßrelaxation/Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

25 Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von  
30 Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose und Krankheiten des Urogenitalsystems wie bei-

spielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

5 Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In in vitro-Untersuchungen an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und  
10 ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit kollagenstimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchenaortenringen bestimmt. Die blutdrucksenkende Wirkung wurde an narkotisierten Ratten untersucht.

#### Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen  
15 passagiert, in Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert. Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen und in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP, 1  
20  $\mu\text{M}$ ) inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1  $\mu\text{M}$ ) zu den Zellen pipettiert. Nach Ende der 10-minütigen Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und die Zellen 16 Stunden lang bei  $-20^{\circ}\text{C}$  lysiert. Anschließend wurde das intrazelluläre cGMP radioimmunologisch bestimmt.

Tabelle A

Beispiel Nr.	cGMP-Steigerung %
III-71	315
III-73	>1000
III-74	114

	Beispiel Nr.	cGMP-Steigerung %
	III-75	>1000
	III-76	397
	III-77	>1000
	III-78	223
5	III-79	124
	III-80	>1000
	III-81	110
	III-82	455
	III-87	268
10	III-91	479
	III-92	319
	III-93	271

#### Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

15 1,5 mm breite Ringe einer isolierten Kaninchen-Aorta werden einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Die Kontraktionskraft wird verstärkt und digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt.

20 Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren ( $IC_{50}$ ). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl.



Tabelle B

	Beispiel Nr.	Aorta IC <sub>50</sub>
	III-71	5 µM
	III-73	9,4 µM
5	III-75	2,2 µM
	III-76	7,4 µM
	III-77	8,3 µM
	III-78	10 µM
	III-79	13 µM
10	III-80	3,6 µM
	III-81	12 µM
	III-82	15 µM
	III-87	19 µM
	III-88	7,1 µM
15	III-90	4,1 µM
	III-95	2,4 µM

**Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten**

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 - 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Suspension in Tyloselösung mittels Schlundsonde in verschiedenen Dosen oral verabreicht.

### Thrombozytenaggregationshemmung in vitro

5 Zur Bestimmung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurden einem Teil 3,8%iger wäßriger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zuge-

5 mischt. Mittels Zentrifugation erhält man aus diesem Blut plättchenreicheres Zitratplasma (PRP).

10 Für die Untersuchungen wurden 445 µl PRP und 5 µl der Wirkstofflösung bei 37°C im Wasserbad vorinkubiert. Anschließend wurde die Thrombozytenaggregation nach der turbidometrischen Methode im Aggregometer bei 37°C bestimmt.

10 Hierzu wurde die vorinkubierte Probe mit 50 µl Kollagen, einem aggregationsauslösenden Agens, versetzt, und die Veränderung der optischen Dichte erfaßt. Zur quantitativen Auswertung wurde der maximale Aggregationsresponse ermittelt und daraus die prozentuale Hemmung gegenüber der Kontrolle errechnet.

Tabelle D

15

Beispiel Nr.	IC <sub>50</sub> (µg/ml)
III-71	50
III-72	1

20 Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der Ausführungsform III stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentral-

25 nervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

- 5 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

- 10 Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

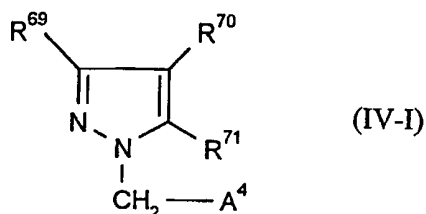
- Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden  
15 sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

- Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in  
20 Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30mg/kg Körpergewicht.

## IV

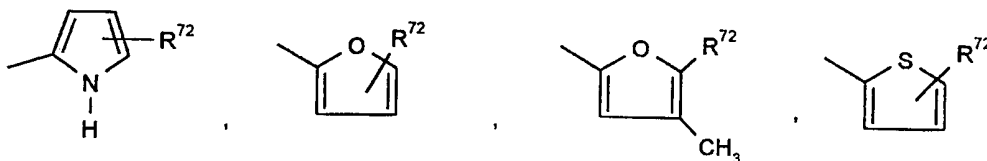
Die vorliegende Erfindung betrifft gemäß Ausführungsform IV 1-Benzyl-3-(substituierte heteroaryl)-kondensierte Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (IV-I),



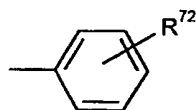
5 in welcher

A<sup>4</sup> für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Azido, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

10 R<sup>69</sup> für einen Rest der Formel



oder



steht,

worin

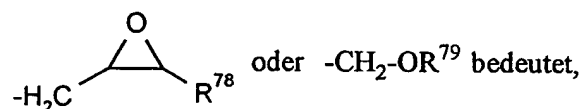
15 R<sup>72</sup> einen Rest der Formel -CH(OH)-CH<sub>3</sub> oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das 1- bis 2-fach durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Amino, Azido oder durch einen Rest der Formel  $-OR^{73}$  substituiert ist,

5

worin

$R^{73}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-SiR^{74}R^{75}R^{76}$ ,



worin

10

$R^{74}$ ,  $R^{75}$  und  $R^{76}$  gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

$R^{78}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

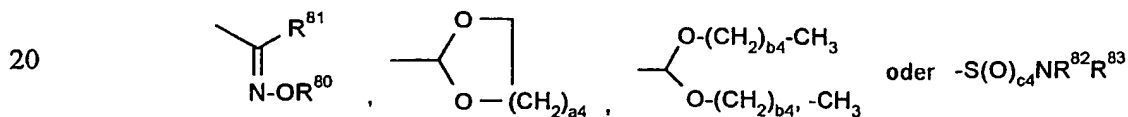
15

und

$R^{79}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

$R^{72}$  eine Gruppe der Formel



bedeutet, worin

R<sup>80</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>81</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 und

a4 eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

b4 und b4' gleich oder verschieden sind, eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

c4 eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

10 R<sup>82</sup> und R<sup>83</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann  
15 oder

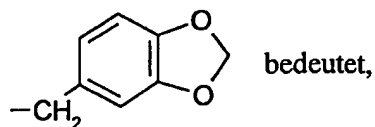
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten oder

20 R<sup>82</sup> und R<sup>83</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclen bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest -NR<sup>84</sup> enthalten kann,

worin

R<sup>84</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

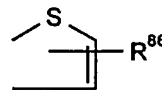
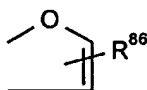
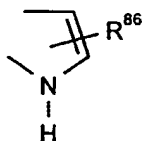
oder

5  $R^{72}$  eine Gruppe der Formel  $-CH_2-OR^{85}$  bedeutet,

worin

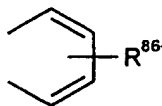
$R^{85}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^{70}$  und  $R^{71}$  gemeinsam einen Rest der Formel



10

oder



bilden,

worin

15

$R^{86}$  Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Amino, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-S(O)_{c4}NR^{82'}R^{83'}$  bedeutet, worin  $c4'$ ,  $R^{82'}$  und  $R^{83'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $c4$ ,  $R^{82}$  und  $R^{83}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und deren isomere Formen und Salze,

mit der Maßgabe, daß  $R^{72}$  im Fall des Phenylringes und in der direkt zum Heteroatom benachbarten Position nur dann für die Gruppe der Formel  $-CH_2-OR^{85}$  stehen darf, wenn  $A^4$  entweder für Phenyl steht, das durch Cyano, Nitro, 5 Trifluormethyl, Azido, Carboxyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder mindestens 2-fach durch die oben aufgeführten Reste substituiert ist oder  $R^{86}$  für Nitro, Amino, Trifluormethyl oder für die Gruppe der Formel  $-S(O)_{c4}NR^{82}R^{83'}$  steht.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

15 Im Rahmen der Ausführungsform IV der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, 20 Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall-oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, wenn sie eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder 25 organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-I),

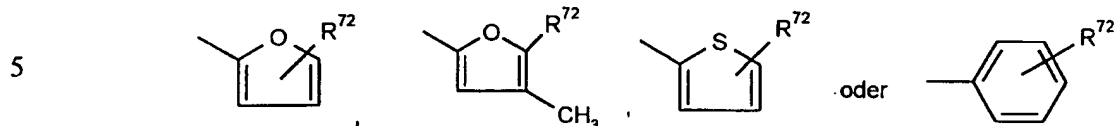
in welcher

30  $A^4$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Nitro, Trifluor-



methyl, Trifluormethoxy, Azido, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

$R^{69}$  für einen Rest der Formel



steht,

worin

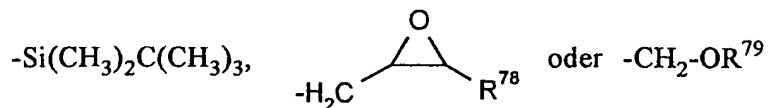
$R^{72}$  einen Rest der Formel  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das 1- bis 2-fach durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Amino, Azido oder durch einen Rest der Formel  $-\text{OR}^{73}$  substituiert ist,

10

15

worin

$R^{73}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel



20

bedeutet,

worin

$R^{78}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes

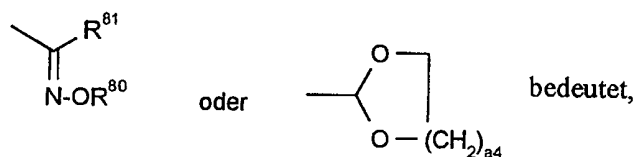
Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

$R^{79}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 oder

$R^{72}$  eine Gruppe der Formel



worin

10  $R^{80}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^{81}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

$a_4$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

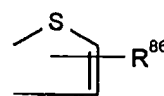
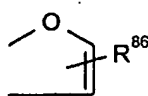
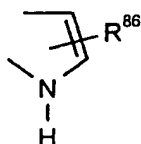
15 oder

$R^{72}$  eine Gruppe der Formel  $-CH_2-OR^{85}$  bedeutet,

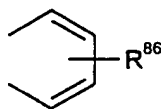
worin

$R^{85}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20  $R^{70}$  und  $R^{71}$  gemeinsam einen Rest der Formel



oder



bilden,

worin

- 5  $R^{86}$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Amino, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und deren isomere Formen und Salze,

- 10 mit der Maßgabe, daß  $R^{72}$  im Fall des Phenylringes und in der direkt zum Heteroatom benachbarten Position nur dann für die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{OR}^{85}$  stehen darf, wenn  $A^4$  entweder für Phenyl steht, das durch Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Azido, Carboxyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder mindestens 2-fach durch die oben aufgeführten Reste substituiert ist, oder

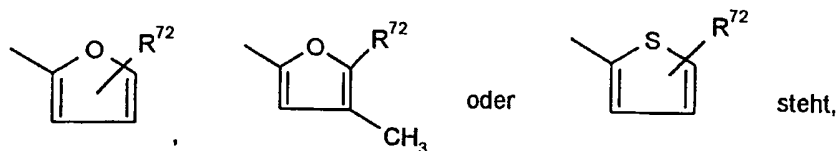
$R^{86}$  für Nitro, Amino oder Trifluormethyl steht.

- 15 Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-I),

in welcher

- 20  $A^4$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Carboxyl, Azido, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy der Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R<sup>69</sup> für einen Rest der Formel

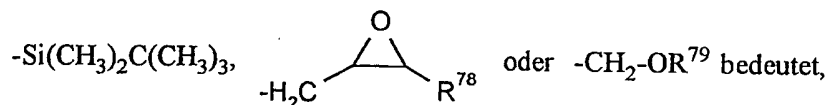


worin

5 R<sup>72</sup> einen Rest der Formel -CH(OH)-CH<sub>3</sub> oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das 1- bis 2-fach durch Hydroxy, Methyl oder Methoxy substituiert ist, oder  
 10 Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das durch Amino, Azido oder durch einen Rest der Formel -OR<sup>73</sup> substituiert ist,

worin

R<sup>73</sup> geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel



15

worin

R<sup>78</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

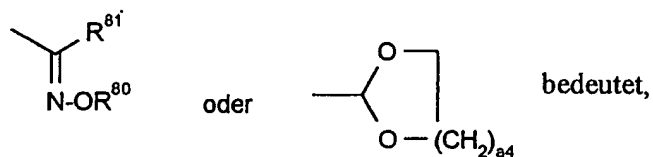
und

R<sup>79</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

oder

$R^{72}$  eine Gruppe der Formel



worin

5  $R^{80}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^{81}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

und

$a_4$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

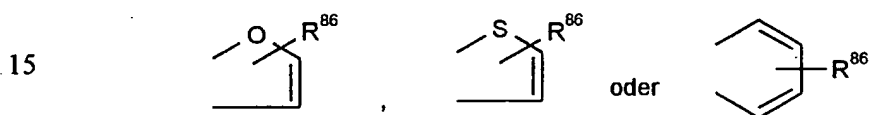
oder

10  $R^{72}$  gleich oder verschieden ist und die Gruppe der Formel  $-CH_2-OR^{85}$  bedeutet,

worin

$R^{85}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^{70}$  und  $R^{71}$  gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

worin

$R^{86}$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Amino,

Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und deren isomere Formen und Salze,

5 mit der Maßgabe, daß  $R^{72}$  im Fall des Phenylringes und in der direkt zum Heteroatom benachbarten Position nur dann für die Gruppe der Formel  $-CH_2-OR^{85}$  stehen darf, wenn A entweder für Phenyl steht, das durch Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Azido, Carboxyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder mindestens 2-fach durch die oben  
10 aufgeführten Reste substituiert ist oder  $R^{86}$  für Nitro, Amino oder Trifluormethyl steht.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-I), in welcher

15  $A^4$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist.

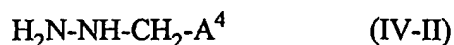
$R^{70}$  und  $R^{71}$  gemeinsam unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, der gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Amino oder Methoxy substituiert ist,

20 mit der Maßgabe, daß  $R^{72}$  im Fall des Phenylringes und in der direkt zum Heteroatom benachbarten Position nur dann für die Gruppe der Formel  $-CH_2OR^{85}$  stehen darf, wenn  $A^4$  entweder für Phenyl steht, das durch Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Azido, Carboxyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder mindestens 2-fach durch die oben aufgeführten Reste substituiert ist,  
25 oder

$R^{86}$  für Nitro, Amino oder Trifluormethyl steht.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-I), dadurch gekennzeichnet, daß man

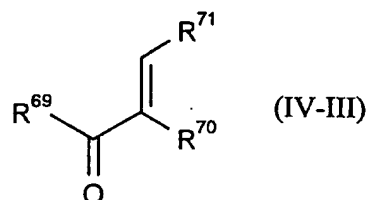
[A4] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-II)



in welcher

$\text{A}^4$  die oben angegebene Bedeutung hat,

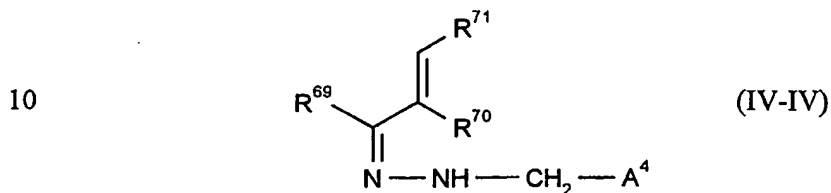
5 durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-III)



in welcher

$\text{R}^{69}$ ,  $\text{R}^{70}$  und  $\text{R}^{71}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-IV)



in welcher

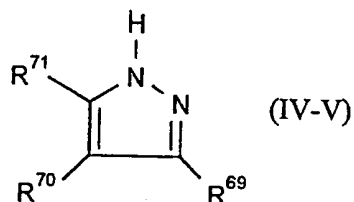
$\text{A}^4$ ,  $\text{R}^{69}$ ,  $\text{R}^{70}$  und  $\text{R}^{71}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Säure überführt,

und abschließend mit Bleitetraacetat /  $\text{BF}_3 \cdot \text{Ether}$  oxidiert und cyclisiert,

15 oder

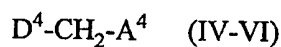
[B4] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-V)



in welcher

$R^{69}$ ,  $R^{70}$  und  $R^{71}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

5 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-VI)



in welcher

$A^4$  die oben angegebene Bedeutung hat

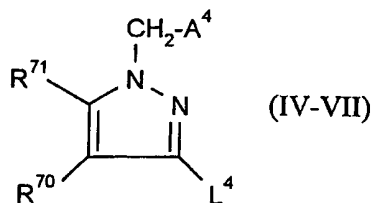
und

10  $D^4$  für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

[C4] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-VII)



15 in welcher

$A^4$ ,  $R^{70}$  und  $R^{71}$  die oben angegebene Bedeutung haben,



und

$L^4$  für einen Rest der Formel  $-\text{SnR}^{87}\text{R}^{88}\text{R}^{89}$ ,  $\text{ZnR}^{90}$ , Iod oder Triflat steht,

worin

5  $\text{R}^{87}$ ,  $\text{R}^{88}$  und  $\text{R}^{89}$  gleich oder verschieden sind und  
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-  
atomen bedeuten,

und

$\text{R}^{90}$  Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-VIII)

10  $\text{R}^{69}-\text{T}^4$  (IV-VIII)

in welcher

$\text{R}^{69}$  die oben angegebene Bedeutung hat

und

im Fall  $L^4 = \text{SnR}^{87}\text{R}^{88}\text{R}^{89}$  oder  $\text{ZnR}^{90}$

15  $\text{T}^4$  für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

im Fall  $L^4 = \text{Jod}$  oder Triflat

$\text{T}^4$  für einen Rest der Formel  $\text{SnR}^{87'}\text{R}^{88'}\text{R}^{89'}$ ,  $\text{ZnR}^{90'}$  oder  $\text{BR}^{91}\text{R}^{92}$  steht,

worin

20  $\text{R}^{87'}$ ,  $\text{R}^{88'}$ ,  $\text{R}^{89'}$  und  $\text{R}^{90'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^{87}$ ,  $\text{R}^{88}$ ,  $\text{R}^{89}$

und  $R^{90}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

$R^{91}$  und  $R^{92}$  gleich oder verschieden sind und

5

Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

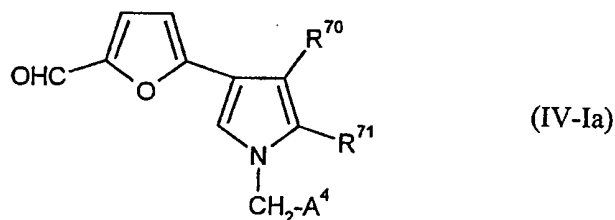
in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt,

oder

10

[D4] im Fall, daß  $R^{72}$  für einen Alkyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, das 2-fach durch Hydroxy substituiert ist

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-Ia)

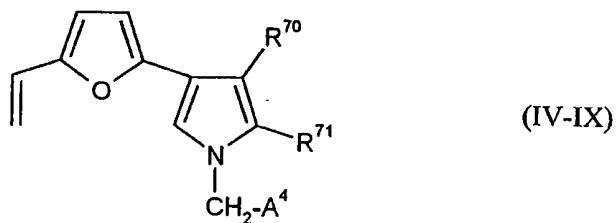


in welcher

$A^4$ ,  $R^{70}$  und  $R^{71}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

15

zunächst durch eine Wittig-Reaktion im System  $(C_6H_5)_3P^{\oplus}-CH_2^{\ominus}$  in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-IX)



in welcher

$R^{70}$ ,  $R^{71}$  und  $A^4$  die oben angegebene Bedeutung haben,

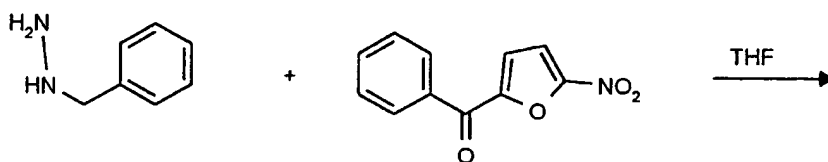
überführt,

und abschließend mit Osmiumtetroxid die Hydroxyfunktionen einführt

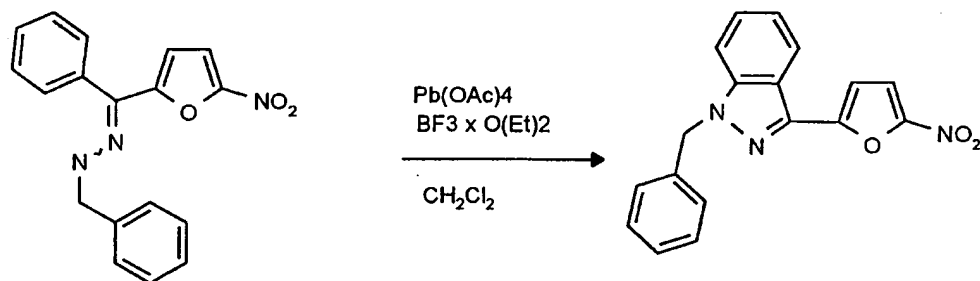
- 5 und gegebenenfalls die unter  $R^{69}$ ,  $R^{70}$ ,  $R^{71}$  und/oder  $A^4$  aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

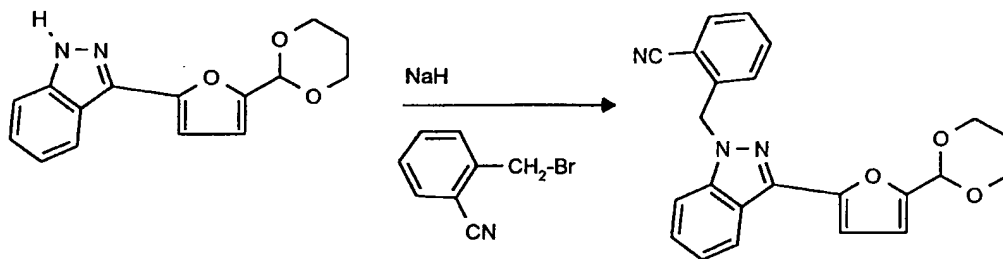
[A4]



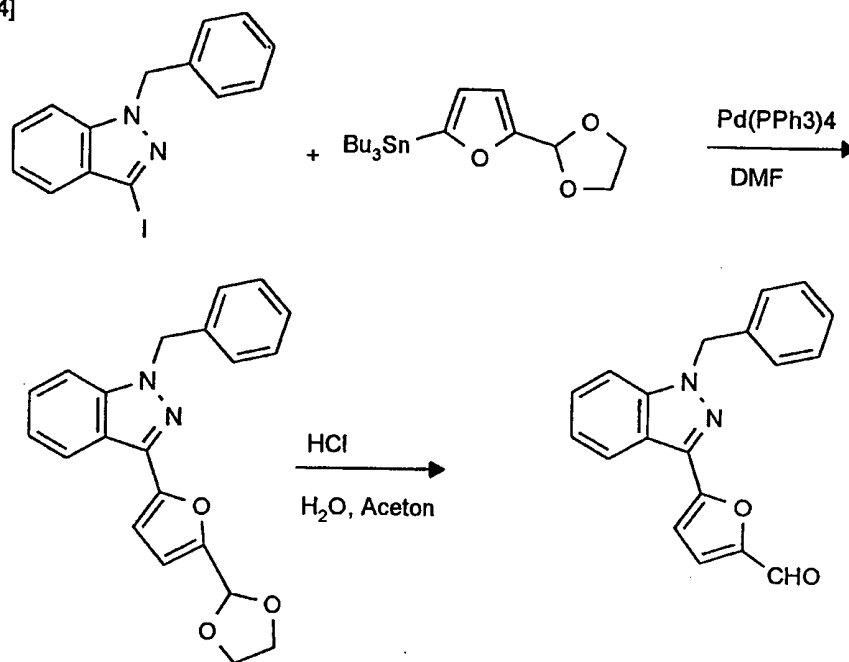
10



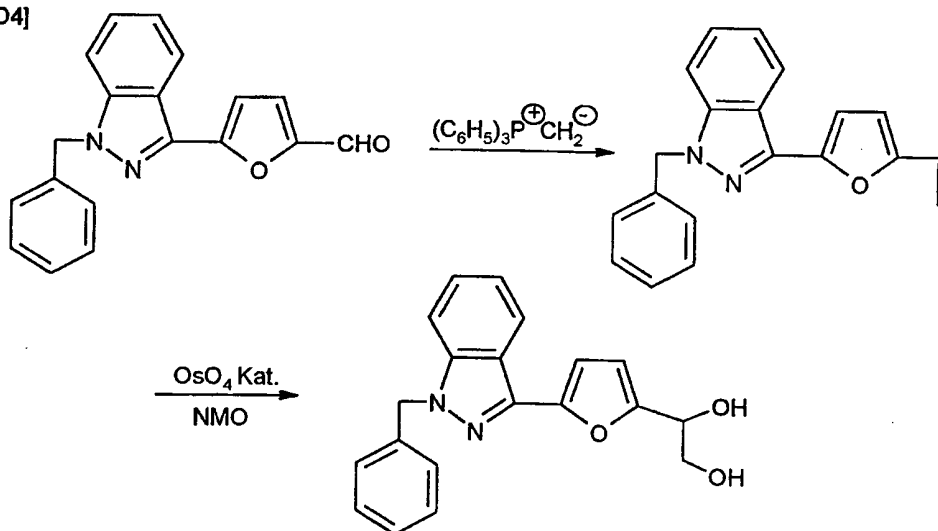
[B4]



[C4]



[D4]



5

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte des Verfahrens [A4] eignen sich im allgemeinen inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether, Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan,

5 Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Propanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt für den ersten Schritt des Verfahrens [A4] sind Ethanol und THF; für die Cyclisierung Dichlormethan.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

10 Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Säuren eignen sich im allgemeinen Carbonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure oder Chlorwasserstoff. Bevorzugt ist Essigsäure.

15 Als Lösemittel für die einzelnen Schritte des Verfahrens [B4] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder  
20 Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Toluol oder Dimethylformamid.

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise  
25 Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl-  
30 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen

Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat, Triethylamin und Natriumhydrid.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

- 5 Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 10 Als Lösemittel für die Verfahren [C4] und [D4] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlor-  
15 Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

- 20 Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

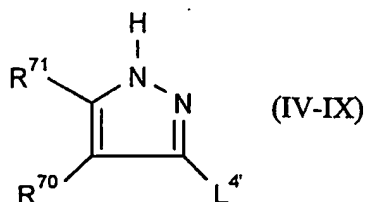
- 25 Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung eignen sich im allgemeinen  $\text{PdCl}_2((\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2$ , Palladium-bis-dibenzylidenacetone ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ), [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ) oder  $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ . Bevorzugt ist  $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ .

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV-II), (IV-III), (IV-VI) und (IV-VIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-IV) sind teilweise bekannt oder können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-V) sind teilweise bekannt und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

5



in welcher

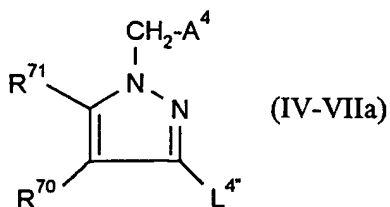
$R^{70}$  und  $R^{71}$  die oben angegebene Bedeutung haben

und

10  $L^{4'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $L^4$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-VIII) in Analogie zu dem oben aufgeführten Verfahren [C4] umsetzt.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-VII) sind teilweise bekannt oder im Fall der Stannyle neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-VIIa)

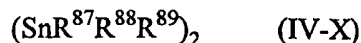


in welcher

$R^{70}$ ,  $R^{71}$  und A die oben angegebene Bedeutung haben,

L<sup>4"</sup> für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Iod steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-X)



in welcher

5     R<sup>87</sup>, R<sup>88</sup>, R<sup>89</sup> die oben angegebene Bedeutung haben

wie oben beschrieben unter Palladiumkatalyse umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV-VIIa), (IV-IX) und (IV-X) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

10     Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-IX) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Carbonyl zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

15

20

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C, im Falle des DIBAH, 0°C, Raumtemperatur im Falle des NaBH<sub>4</sub>, besonders bevorzugt bei -78°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.

25



Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

5 Im Fall der Reste  $-S(O)_{c4}R^{81}R^{82}$  und  $-S(O)_{c4'}R^{81'}R^{82'}$  werden die entsprechenden unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-I) zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt. In einem weiteren Schritt erfolgt die Umsetzung mit den Aminen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise Dioxan. Im Fall  $c4 = 2$  wird anschließend eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt. Die Umsetzungen erfolgen in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}C$  bis  $70^{\circ}C$  und Normaldruck.

10 Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und/oder THF oder Aceton, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure oder Trifluoressigsäure oder Toluolsulfonsäure in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}C$  bis  $70^{\circ}C$ , vorzugsweise bei Raumtemperatur und Normaldruck.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-Ic) sind neu und können wie unter den Verfahren [A4] bis [C4] beschrieben hergestellt werden.

Darüberhinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV-I) und (IV-Ia) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

20 Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroperussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

25 Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (1990) TIPS 11 S. 150 - 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV-I) und (IV-Ia)

zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV-I) und (IV-Ia) führen zu einer Gefäßrelaxation/Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese  
5 Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

10 Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäß-  
15 erkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA),  
20 percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In in vitro-Untersuchungen an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit  
25 kollagenstimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vokontrahierten Kaninchenaortenringen bestimmt. Die blutdrucksenkende Wirkung wurde an narkotisierten Ratten untersucht.

#### Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

30 Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen

- passagiert, in Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert. Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen und in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP, 1  $\mu$ M) inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1  $\mu$ M) zu den Zellen pipettiert. Nach Ende der 10-minütigen Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und die Zellen 16 Stunden lang bei -20°C lysiert. Anschließend wurde das intrazelluläre cGMP radioimmunologisch bestimmt.

Tabelle A:

10	Bsp.-Nr.	cGMP-Steigerung %
	IV-136	>1000
	IV-138	324
	IV-139	723
	IV-140	619
15	IV-143	>1000
	IV-153	341
	IV-148	978
	IV-164	289
	IV-165	256
20	IV-171	926
	IV-175	473
	IV-179	921

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

- 1,5 mm breite Ringe einer isolierten Kaninchen-Aorta werden einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Die Kontraktionskraft wird verstärkt und digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt.

Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem

weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren ( $IC_{50}$ ). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5  $\mu$ l.

5     Tabelle B

	Bsp.-Nr.	AORTA $IC_{50}$ ( $\mu$ M)
	IV-136	7,2
	IV-139	12
	IV-140	12-17
10	IV-153	9,1
	IV-148	6,7
	IV-164	12
	IV-165	29
	IV-166	18
15	IV-171	8,7
	IV-175	11
	IV-179	11

Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

20     Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 - 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Suspension in Tyloselösung mittels Schlundsonde in verschiedenen Dosen oral verabreicht.

25     Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

### Thrombozytenaggregationshemmung in vitro

Zur Bestimmung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurden einem Teil 3,8%iger wäßriger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut  
5 zugemischt. Mittels Zentrifugation erhält man aus diesem Blut plättchenreicheres Zitratplasma (PRP).

Für diese Untersuchungen wurden 445 µl PRP und 5 µl der Wirkstofflösung bei 37°C im Wasserbad vorinkubiert. Anschließend wurde die Thrombozytenaggregation nach der turbidometrischen Methode im Aggregometer bei 37°C bestimmt.  
10 Hierzu wurde die vorinkubierte Probe mit 50 µl Kollagen, einem aggregationsauslösenden Agens, versetzt, und die Veränderung der optischen Dichte erfaßt. Zur quantitativen Auswertung wurde der maximale Aggregationsresponse ermittelt und daraus die prozentuale Hemmung gegenüber der Kontrolle errechnet.

### Tabelle C

15	<u>Bsp.-Nr.</u>	<u>IC<sub>50</sub> (ug/ml)</u>
	IV-136	30

Die in der vorliegenden Erfindung in der Ausführungsform IV beschriebenen Verbindungen stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten in Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet  
20 sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittel-  
25 aufnahme.

Weiterhin eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler  
30 Infaktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und

des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

5 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

10 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

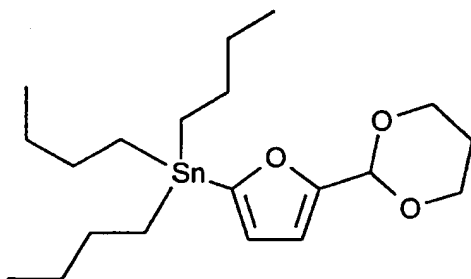
15 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

20 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30mg/kg Körpergewicht.

AusgangsverbindungenAusführungsform I der ErfindungBeispiel I/1 A

## 5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-tributylstannyl-furan

5

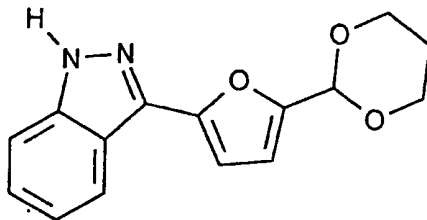


10

200 ml sec-Butyllithium (Lösung 1.3 M in Cyclohexan, 260 mmol) wurden zu einer Lösung von 34.4 g 2-(2-Furyl)-1,3-dioxan (224 mmol, erhältlich aus Furfural und Propan-1,3-diol) in 320 ml THF bei -70°C in 20 min zugetropft. Die Lösung wurde 30 min bei -20°C erwärmt, dann wieder auf -78°C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von 60.8 ml Tributylstannylchlorid in 160 ml THF innerhalb 30 min zugetropft, wonach man die Mischung auf RT erwärmen ließ. Nach 2.5 h wurde Wasser zugegeben, und die Mischung wurde mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt, und der Rückstand destilliert (Kp<sub>0.8</sub> 180°C). Man erhält 93 g.

**Beispiel I/2 A**

3-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)furan-2-yl)indazol

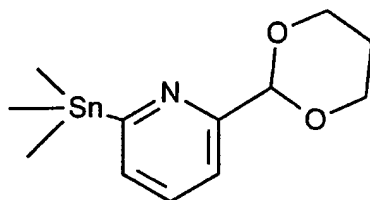


10 g (41 mmol) 3-Iodindazol (U. Wrzeciono et al., Pharmazie 1979, 34, 20)  
5 werden unter Argon in 125 ml DMF gelöst, mit 0.7 g Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> versetzt und 15  
min gerührt. Man gibt 19.4 g (43.9 mmol) 2-(5-Tributylstannyl-2-furanyl)-1,3-  
dioxan hinzu und rührt 2 Stunden bei 100°C. Man verdampft das Lösungsmittel  
im Vakuum und chromatographiert auf Kieselgel mit Toluol und Toluol/Essig-  
ester-Gemischen als Eluens. Man erhält 10 g (90.3 % d. Th.) 3-(2-(5-(1,3-  
10 Dioxolan-2-yl)furyl)indazol.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester = 4:1): 0.1

MS (ESI/POS): 271 (82, M+H), 213 (100), 157 (10)



**Ausführungsform II der Erfindung****Beispiel II/3 A****2-(1,3-Dioxan-2-yl)-6-trimethylstannylpyridin**

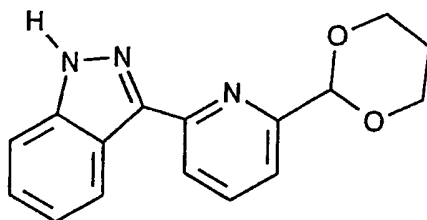
- 5     2 g (8.19 mmol) 2-(1,3-Dioxan-2-yl)-6-brompyridin ( $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , Essigester): 0.67),  
erhältlich aus 6-Brom-2-pyridincarboxaldehyd (Inorg. Chem. 1971, 10, 2474) und  
1,3-Propandiol, werden in 50 ml Ether vorgelegt und bei  $-80^\circ\text{C}$  mit 3.6 ml einer  
2.5 N Lösung von n-BuLi in Hexan versetzt. Man rührt 30 min bei  $-80^\circ\text{C}$  und gibt  
1.8 g Trimethylzinnchlorid in 5 ml Ether hinzu. Man rührt erst bei  $-80^\circ\text{C}$  und läßt  
10     dann auf  $-30^\circ\text{C}$  kommen. Man gibt den Ansatz in Wasser, extrahiert mit Essig-  
ester, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum das  
Lösungsmittel ein. Das Produkt (1.1 g) kann ohne weitere Aufreinigung für die  
nächste Stufe eingesetzt werden.

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , Essigester): 0.2

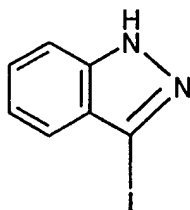
- 15     MS (CI): 330 (80, M+H), 166 (100).

**Beispiel II/4 A**

3-(6-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-pyridyl)indazol

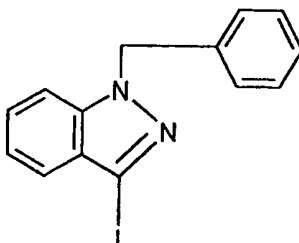


- 0.82 g (3.35 mmol) 3-Iodindazol werden in 10 ml DMF bei Raumtemperatur unter Argon mit 60 mg  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  versetzt und 15 min gerührt. Man gibt 1.1 g (3.35 mmol) 2-(1,3-Dioxan-2-yl)-6-trimethylstannylpyridin hinzu und rührt 4 Stunden bei 100°C. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Man erhält 300 mg (32% d. Th.) eines Öls.
- 10 MS ( $\text{Cl}/\text{NH}_3$ ): 283(100,  $\text{M}+\text{H}$ ).

**Beispiel II/5 A****3-Iodindazol**

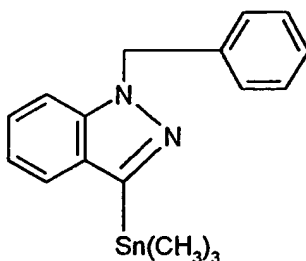
5 58,1 g Iod (229 mmol) wurden innerhalb einer Stunde portionsweise in eine Suspension von 25,6 g Indazol (217 mmol) in 625 ml Methanol und 625 ml 2N Natriumhydroxid-Lösung eingetragen. Die Mischung wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Eiskühlung mit 75 ml konz. Salzsäure versetzt, mit 2 N Salzsäure sauer gestellt und soviel 20 %ige Natriumthiosulfat-Pentahydrat-Lösung zugegeben, bis die Iod-Farbe verschwand. Der ausgefallene  
10 Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum-trockenschrank bei 50°C getrocknet. Zur Reinigung wurde der Feststoff in Methanol aufgenommen. Nach Abfiltrieren ungelöster Bestandteile wurde das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt, wobei das Produkt als nahezu weißer Feststoff anfiel.

15 Ausbeute: 52,6 g (quant.)  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)  
Schmelzpunkt: 137°C

**Beispiel II/6 A****1-Benzyl-3-iodindazol**

5 Zu einer Lösung von 12,0 g (49,2 mmol) 3-Iodindazol in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter Argon portionsweise 1,49 g 95 %iges Natriumhydrid (59,0 mmol) gegeben. Nach 45 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 7,02 ml (59,0 mmol) Benzylbromid zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether und Wasser versetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne  
10 eingeengt. Der Überschuß an Benzylbromid wurde durch eine Kugelrohrdestillation abgetrennt. Der Destillationsrückstand lieferte das Produkt in Form eines Öls, das allmählich kristallisierte.

Ausbeute: 15,4 g (94 % d.Th.)  
15  $R_f$ -Wert: 0,78 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)  
Schmelzpunkt: 54°C

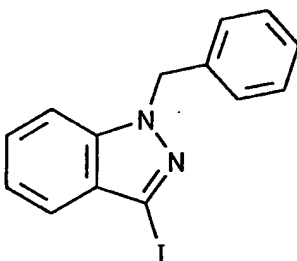
**Beispiel II/7 A****1-Benzyl-3-trimethylstannylindazol**

5 In einer Argonatmosphäre wurden 800 g 1-Benzyl-3-iodindazol (24,0 mmol),  
23,7 g Hexamethyldizinn (72,0 mmol) und 2,00 g Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,2 Mol-%) in  
240 ml wasserfreiem 1,4-Dioxan über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die auf  
Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde mit 72 ml 1M Kaliumfluorid-Lösung  
und 200 ml Ethylacetat versetzt und 30 Minuten gerührt. Nach Abfiltrieren des  
10 Niederschlags über Celite wurde die organische Phase des Filtrats mit gesättigter  
Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Ro-  
tationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in n-Pentan  
verrührt, der Niederschlag abgesaugt und bei 50°C im Hochvakuum getrocknet.  
wodurch das Produkt in Form eines weißen Feststoffs erhalten wurde.

Ausbeute: 6,05 g (68 %; Reinheit: 88 % lt. GC)  
15 R<sub>F</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 10:1)  
Schmelzpunkt: 122°C  
MS-EI: 372 (Sn, M<sup>+</sup>, 23), 357 (Sn, 56), 207 (100), 165 (Sn, 61), 91  
(68).

**Abkürzungen:**

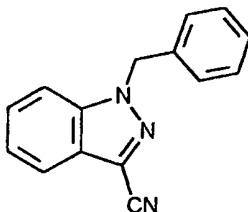
	Ph	=	Phenyl
	Et	=	Ethyl
	Me	=	Methyl
5	EE	=	Essigester
	H	=	Hexan
	PE	=	Petrolether
	MeOH	=	Methanol
	E	=	Ether
10	DMF	=	Dimethylformamid
	Ac	=	Acetyl
	KOH	=	Kaliumhydroxid
	NMP	=	N-Methylpyrrolidon

**Ausführungsform III der Erfindung****Beispiel III/8 A****1-Benzyl-3-iodindazol**

- 5 Eine Lösung von 2.99 g Iodindazol (12.25 mmol) in 10 ml THF wurde zu einer Suspension von 515 mg NaH (60% in Öl, 12.88 mmol) in 20 ml THF zugetropft. Nach 15 mn wurden 1.55 ml Benzylbromid zugegeben. Nach 6h bei RT und 3 h bei 40°C wurde die Reaktion mit Wasser versetzt und mit Ether extahiert. Die organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach
- 10 Chromatographie (SiO<sub>2</sub>; Petrolether:Essigester 9:1) erhält man 3.351 g eines viskosen Öls, das in vacuo fest wird.

Mp: 51.5-52.5°C.

R<sub>f</sub> = 0,38 (Hexan Essigester 3:1).

**Beispiel III/9 A****1-Benzyl-3-cyanoindazol**

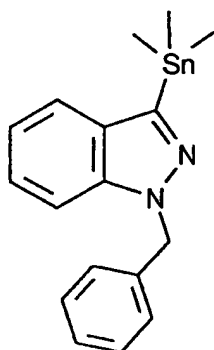
5 1.0 g 3-Cyanoindazol (7.0 mmol) und 1.7 ml Benzylbromid (14.0 mmol) in 6 ml THF wurden portionsweise mit 420 mg NaH (60% in Öl, 10.3 mmol) versetzt und 15 h bei RT rühren lassen. Die Reaktion wurde mit 2 Tropfen Wasser gequencht, die Mischung eingeeengt und chromatographiert (SiO<sub>2</sub>; Petrolether:Essigester 3:1). Man erhält 1.3 g eines Feststoffs.

Mp: 91°C.



**Beispiel III/10 A**

1-Benzyl-3-trimethylstannyl-indazol:



- 1,67 g 1-Benzyl-3-iodindazol (5,00 mmol), 4,95 g Hexamethyldizinn (15,0 mmol)  
5 und 530 mg  $\text{PD(PPh}_3)_4$  (10 Mol-%) wurden in 50 ml wasserfreiem 1,4-Dioxan  
über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung  
wurde mit 15 ml 1M Kaliumfluorid-Lösung und 50 ml Ethylacetat versetzt und 30  
Minuten gerührt. Nach Abfiltrieren des Niederschlags wurde die organische Phase  
des Filtrats mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Ro-  
10 tationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Trocknung des Rückstands bei 50°C  
im Hochvakuum lieferte das Produkt in Form eines weißen Feststoffs, der ohne  
weitere Reinigung in die anschließenden Pd-katalysierten Kupplungen eingesetzt  
werden konnte.

Ausbeute: 78%

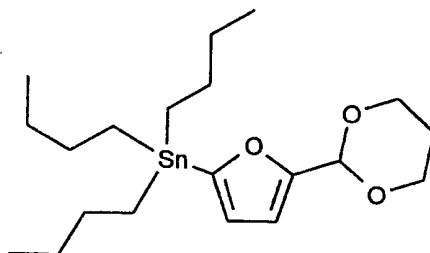
- 15  $R_f$ : 0,32 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 16:1)

MS-EI: 372 (Sn,  $M^+$ , 23), 357 (Sn, 56), 207 (100), 165 (Sn, 61), 91 (68).

### Ausführungsform IV der Erfindung

#### Beispiel IV/11 A

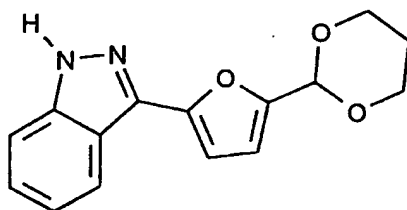
5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-tributylstannyl-furan



- 5     200 ml sec-Butyllithium (Lösung 1.3 M in Cyclohexan, 260 mmol) wurden zu einer Lösung von 34.4 g 2-(2-Furyl)-1,3-dioxan (224 mmol, erhältlich aus Furfural und Propan-1,3-diol) in 320 ml THF bei -70°C in 20 min zugetropft. Die Lösung wurde 30 min bei -20°C erwärmt, dann wieder auf -78°C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von 60.8 ml Tributylstannylchlorid in 160 ml THF in 30 min
- 10    zugetropft, wonach man die Mischung auf RT erwärmen ließ. Nach 2.5 h wurde Wasser zugegeben, und die Mischung wurde mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt, und der Rückstand destilliert (K<sub>p0.8</sub> 180°C). Man erhält 93 g.

**Beispiel IV/12 A**

3-(5-(1,3-Dioxolan-2-yl)furan-2-yl)indazol



10 g (41 mmol) 3-Iodindazol (U. Wrzeciono et al., Pharmazie 1979, 34, 20)  
5 werden unter Argon in 125 ml DMF gelöst, mit 0.7 g Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> versetzt und 15  
min gerührt. Man gibt 19.4 g (43.9 mmol) 2-(5-Tributylstannyl-2-furanyl)-1,3-  
dioxolan hinzu und rührt 2 Stunden bei 100°C. Man verdampft das Lösungsmittel  
im Vakuum und chromatographiert auf Kieselgel mit Toluol und Toluol/Essig-  
ester-Gemischen als Eluens. Man erhält 10 g (90.3 % d. Th.) 3-(2-(5-(1,3-Di-  
10 oxolan-2-yl)furyl)indazol.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester = 4:1): 0.1

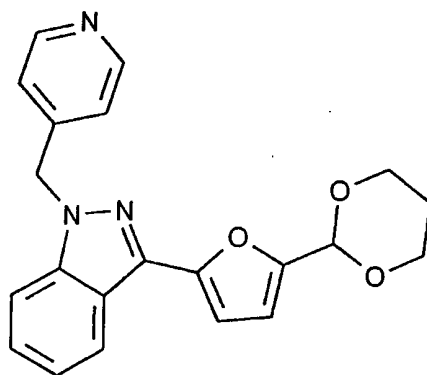
### Herstellungsbeispiele

#### Ausführungsform I der Erfindung

##### Beispiel I/1

3-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)furan-2-yl)-1-(4-picolyl)indazol

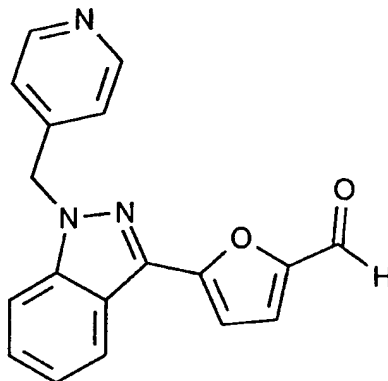
5



Man gibt zu einer Suspension von 355 mg NaH (60-proz. in Paraffin) in 10 ml DMF unter Argon eine Lösung von 2 g (7.41 mmol) 3-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)furan-2-yl)indazol in 10 ml DMF und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man 1.46 g 4-Picolylchlorid Hydrochlorid hinzu, gefolgt von 355 mg NaH (60-proz. in Paraffin). Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und dann 1 h bei 100 °C, gibt in Wasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, verdampft im Vakuum und chromatographiert den Rückstand auf Kieselgel mit Toluol/Essigestergemischen als Eluens.

Man erhält 1 g (37 % d. Th.) eines Öls.

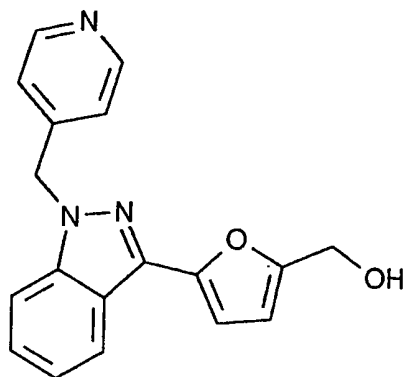
R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Essigester): 0.25

**Beispiel I/2****3-(5-Formyl-2-furyl)-1-(4-picolyl)indazol**

- 5 Man löst 1 g (2.77 mmol) 3-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)furan-2-yl)-1-(4-picolyl)indazol in 10 ml Aceton und gibt 20 ml 50-proz. Essigsäure hinzu. Man kocht eine Stunde, gibt in Wasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, verdampft im Vakuum und erhält 0.8 g (95.3 % d. Th.) eines Öls. R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Essigester): 0.25

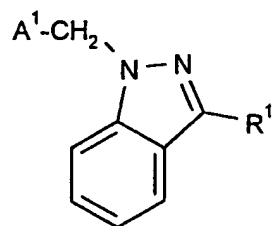
**Beispiel I/3**

3-(2-(5-Hydroxymethylfuryl))-1-(4-picolyl)indazol



- 5 Man suspendiert 0.4 g (1.3 mmol) 3-(5-Formyl-2-furanyl)-1-(4-picolyl)indazol in 20 ml Propanol und gibt bei 0°C langsam 0.4 g NaBH<sub>4</sub> hinzu. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur gibt man die klare Lösung in Wasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, verdampft im Vakuum und chromatographiert den Rückstand auf Kieselgel mit Toluol/Essigester-gemischen als Eluens.
- 10 Man erhält 200 mg (50 % d. Th.) Kristalle.  
Mp. 183°C  
R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Essigester): 0.14

In Analogie zu den Vorschriften der Beispiele I/1, I/2 und I/3 werden die in den Tabellen I/1, I/2 und I/3 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

**Tabelle I/1:**

Bsp.- Nr.	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	R <sub>t</sub> <sup>*</sup> / F°C	Ausbeute (% d.Th.)
I/4			0,1 (E) / Öl	10
I/5			0,52 (T4E1) / 120°C	70
I/6			0,2 (E) / Öl	2
I/7			0,06 (T1E1) / 103°C	53
I/8			0,46 (T4E1) / 119°C	71
I/9			0,25 (T1E1) / 105°C	37

Tabelle I/1 - Fortsetzung

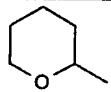
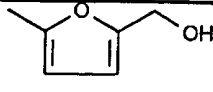
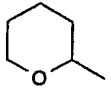
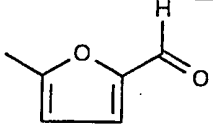
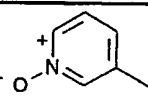
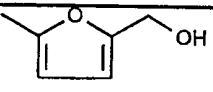
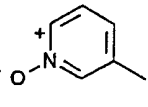
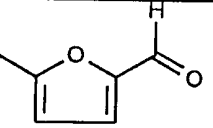

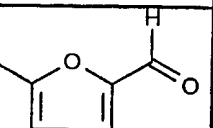

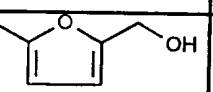
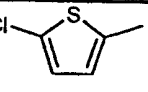
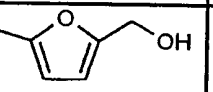
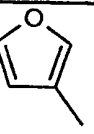
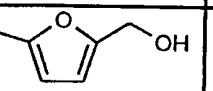

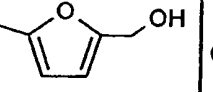
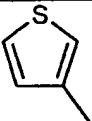
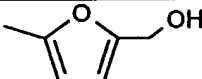
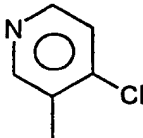
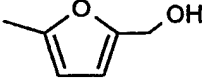
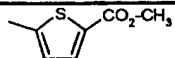
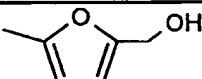
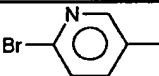
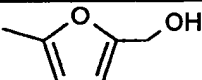
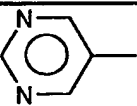
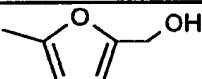
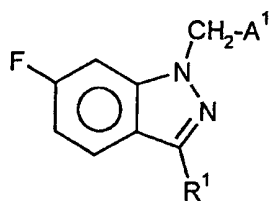
Bsp.- Nr.	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	R <sub>f</sub> <sup>*</sup> / F°C	Ausbeute (% d.Th.)
I/10			0,35 (TIE1) / Öl	80
I/11			0,38 (T4E1) / 112°C	69
I/12			0,14 (E4MeOH1) / Öl	50
I/13			157°C	75
I/14			0,46 (TIE1) / Öl	50
I/15			0,27 (TIE1) / Öl	88,6
I/16			0,45 TIE1 / 132	47,5
I/17			0,65 TIE1 / 148	39,3
I/18			0,6 (T1/E1)	40



Tabelle I/1 - Fortsetzung

Bsp.- Nr.	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	R <sub>f</sub> <sup>*</sup> / F°C	Ausbeute (% d.Th.)
I/19				34,51
I/20			0,43 (T1/E1)	32,8
I/21			0,53 (T1/E1)	4
I/22			0,42 (T1/E1) / 136	28
I/23			0,18 (E) / 148	17,9

F°C = Schmelzpunkt (°C)

**Tabelle I/2**

Bsp.- Nr.	A <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	R <sub>f</sub> (T1/E1)	Ausbeute % der Theorie
I/24			0,37	75
I/25			0,47	10,2

\* E = Essigester / MeOH = Methanol / T = Toluol  
Zahlen: Teile

**Tabelle I/3**

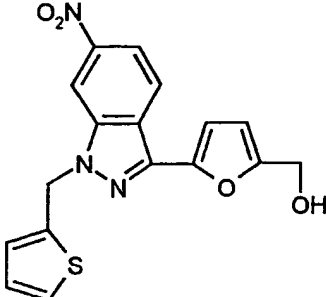
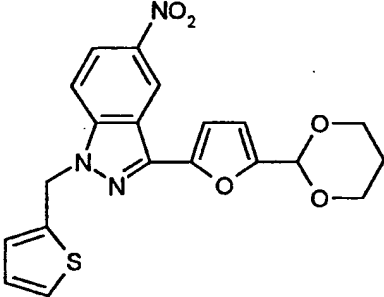
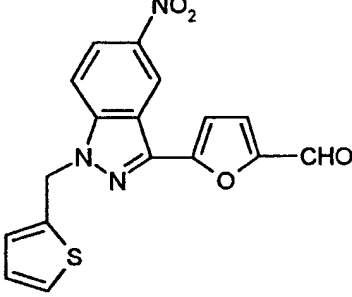
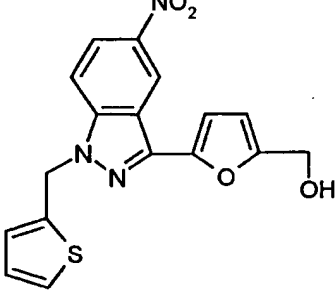
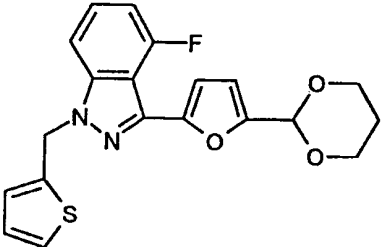
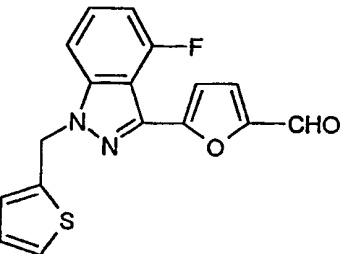
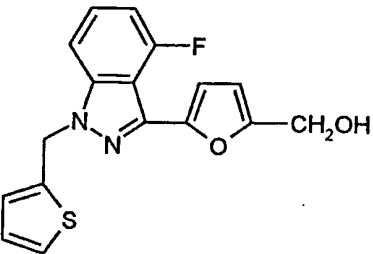
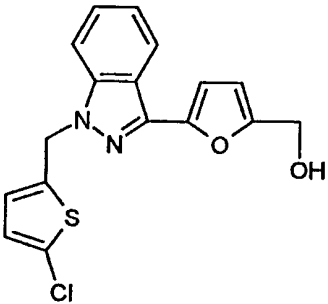
Bsp.- Nr.		Ausbeute /% d.Th. m.p.°C	R <sub>f</sub>
I/26		52 % 152°C	0,31 (H:E 1:1)
I/27		82 % 147°C	0,25 (Cy: E 2:1)
I/28		74 %	0,41 (H:E 1:1)
I/29		85 % 162°C	0,29 (H:E 1:1)

Tabelle I/3 - Fortsetzung

Bsp.- Nr.		Ausbeute /% d.Th. m.p.°C	R <sub>f</sub>
I/30		83 % 125°C	0,028 (H:E 3:1)
I/31		87 % 132°C	0,52 (H:E 1:1)
I/32		42 % 200°C	0,41 (H:E 1:1)
I/33			

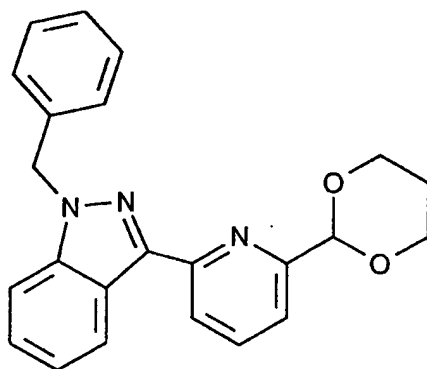
E = Essigester

H = Hexan

Cy = Cyclohexan

**Ausführungsform II der Erfindung****Beispiel II/34**

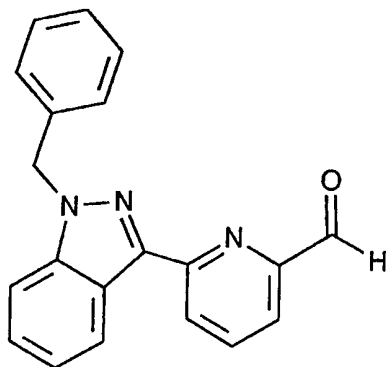
1-Benzyl-3-(6-(1,3-dioxan-2-yl)-2-pyridyl)indazol



3.7 g (13.1 mmol) 3-(6-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-pyridyl)indazol werden in THF unter Argon langsam mit 580 mg NaH (60-proz. in Paraffin) versetzt. Nachdem man 30 min gerührt hat, gibt man 1.71 ml Benzylbromid hinzu und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in Wasser gegeben, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft, auf Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Toluol-Gemischen eluiert. Man erhält 1.52 g (31 % d. Th.) eines Öls.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Essigester): 0.3

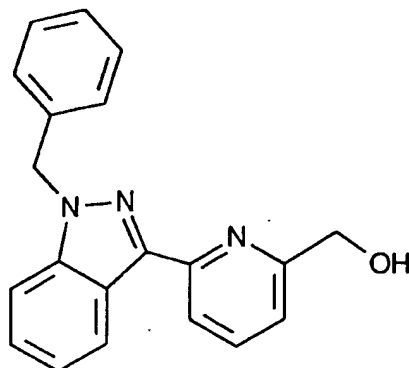
MS 372 (100, M+1)

**Beispiel II/35****1-Benzyl-3-(6-formyl-2-pyridyl)indazol**

Man löst 1.52 g (4.1 mmol) 1-Benzyl-3-(6-(1,3-dioxan-2-yl)-2-pyridyl)indazol in 10 ml Aceton und gibt 20 ml 50-proz. Essigsäure hinzu. Man rührt drei Stunden bei 50°C, gibt in Wasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, verdampft im Vakuum, chromatographiert auf Kieselgel mit Toluol/Essigester-Gemischen und erhält 180 mg (14% d. Th.) eines Öls.

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/ Essigester): 0.7

MS (CI/NH<sub>3</sub>): 314 (100, M+H).

**Beispiel II/36****1-Benzyl-3-(6-hydroxymethyl-2-pyridyl)indazol**

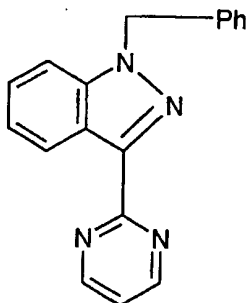
Man suspendiert 180 mg (0.57 mmol) 1-Benzyl-3-(6-formyl-2-pyridyl)indazol in 20 ml Propanol und gibt langsam 180 mg NaBH<sub>4</sub> hinzu. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur gibt man die klare Lösung in Wasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, verdampft im Vakuum und chromatographiert den Rückstand auf Kieselgel mit Toluol/Essigester gemischen als Eluens.

Man erhält 120 mg (66% d. Th.) Kristalle.

Mp. 75°C

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Essigester): 0.15

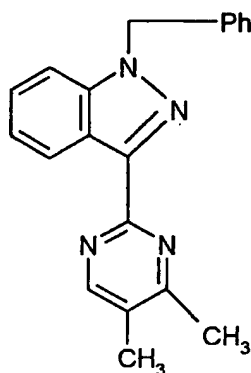
MS (CI, NH<sub>3</sub>): 316 (100, M+H).

**Beispiel II/37****1-Benzyl-3-(2-pyrimidyl)indazol**

In einer Argon-Atmosphäre wurden 200 mg 1-Benzyl-3-trimethylstannylindazol (Rohprodukt, 70 % lt. GC), 35 mg 2-Chlorpyrimidin (0,30 mmol) und 29 mg (0,025 mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in 2,5ml Toluol über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Aluminiumoxid mit Cyclohexan/Ethylacetat als Eluens (Gradient von 10:1 bis 1:1)

Ausbeute:	80 m g (93 %)
$R_f$ -Wert:	0,67 (Aluminiumoxid; Cyclohexan/Ethylacetat 10:1)
Schmelzpunkt:	154°C
MS-EI:	286 ( $\text{M}^+$ , 100), 285 (64), 209 (40), 91 (71)



**Beispiel II/38****1-Benzyl-3-(4,5-dimethyl-2-pyrimidyl)indazol**

In einer Argon-Atmosphäre wurden 640 mg 1-Benzyl-3-trimethylstannylindazol (1,72 mmol), 212 mg 2-Chlor-4,5-dimethylpyrimidin\* (1,49 mmol) und 72 mg (0,10 mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (5,8 Mol-%) in 20 ml Toluol über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat als Eluens (Gradient von 10:1 bis 1:1)

Ausbeute: 239 mg (51 % d.Th.)

$R_f$ -Wert: 0,33 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)

Schmelzpunkt: 119°C

\* Sugawara et al., Yakugaku Zasshi, 71, 1951, 1345, 1348, Chem. Abstr., 1952, 8034.

In Analogie zu den Vorschriften der Beispiele II/34-38 wurden die in den Tabellen II/1, II/2 und II/3 aufgeführten Beispiele hergestellt:

**Tabelle II/1**

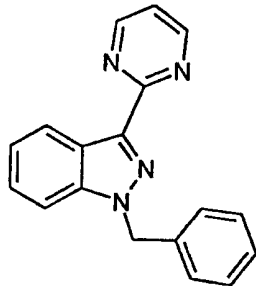
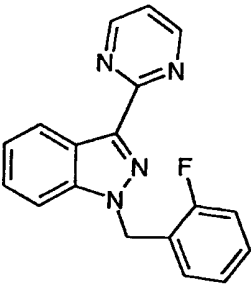
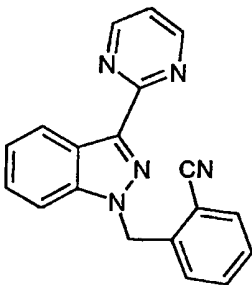
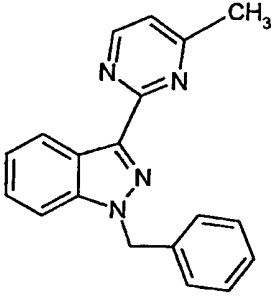
Bsp.- Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> -Wert (Kiesel- gel; Cy: EE 1:1) bzw. Smp. [°C]	Ausb. % d.Th.
II/39		154	93
II/40		0,27	46
II/41		0,16	78
II/42		0,20	19

Tabelle II/1 - Fortsetzung

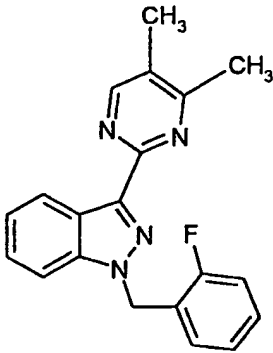
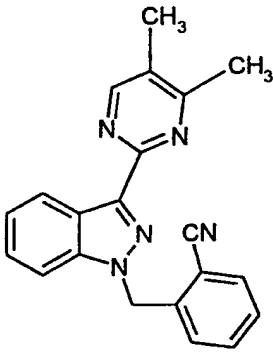
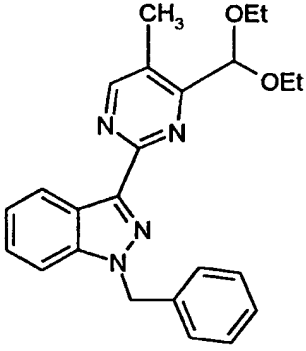
Bsp.- Nr.	Struktur	R <sub>F</sub> -Wert (Kiesel- gel; Cy: EE 1:1) bzw. Smp. [°C]	Ausb. % d.Th.
II/43		0,26	24
II/44		0,16	43
II/45		0,35	30

Tabelle II/1 - Fortsetzung

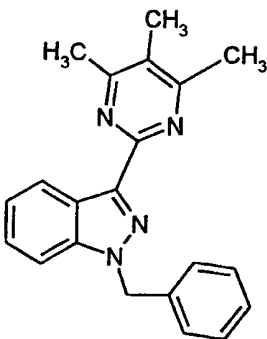
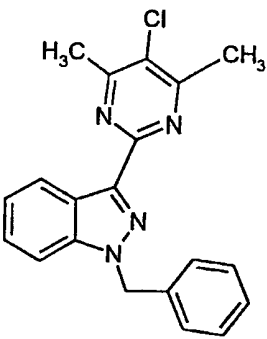
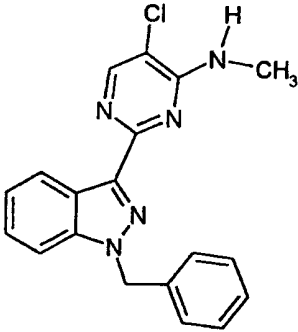
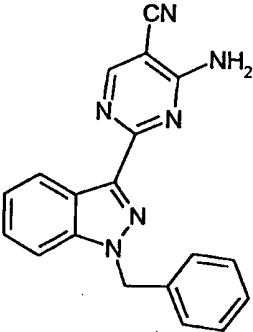
Bsp.- Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> -Wert (Kiesel- gel; Cy: EE 1:1) bzw. Smp. [°C]	Ausb. % d.Th.
II/46		0,26	18
II/47		0,65	41
II/48		0,17	11
II/49		0,28	34

Tabelle II/1 - Fortsetzung

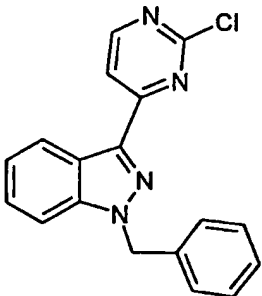
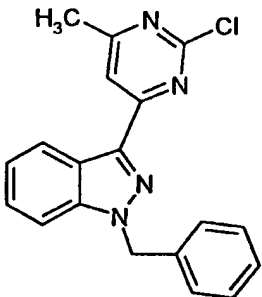
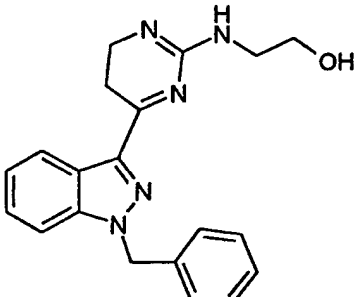
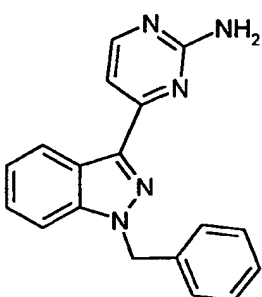
Bsp.- Nr.	Struktur	R <sub>F</sub> -Wert (Kiesel- gel; Cy: EE 1:1) bzw. Smp. [°C]	Ausb. % d.Th.
II/50		0,76	64
II/51		0,72	19
II/52		0,95	47
II/53		0,03 (Cy:EE 4:1)	53

Tabelle II/1 - Fortsetzung

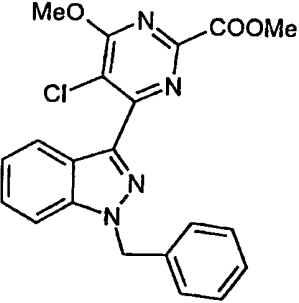
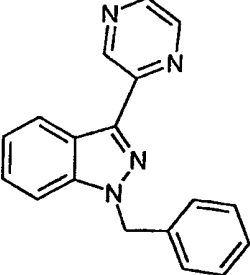
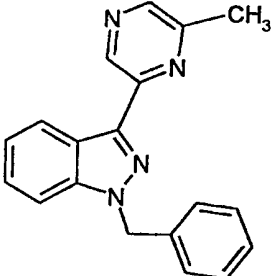
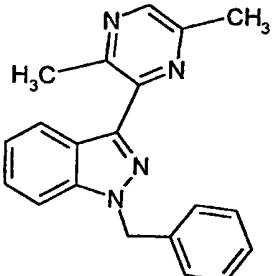
Bsp.- Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> -Wert (Kiesel- gel; Cy: EE 1:1) bzw. Smp. [°C]	Ausb. % d.Th.
II/54		0,87 210°C	45
II/55		0,67 118°C	86
II/56		0,61 122°C	19
II/57		0,61 105°C	51

Tabelle II/1 - Fortsetzung

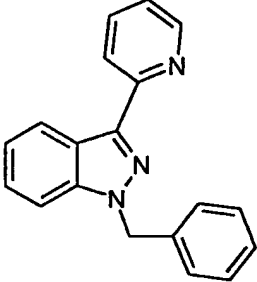
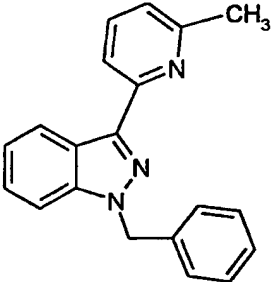
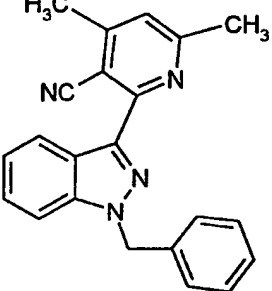
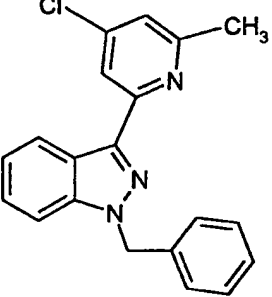
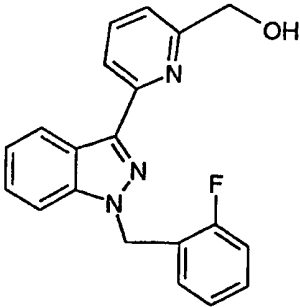
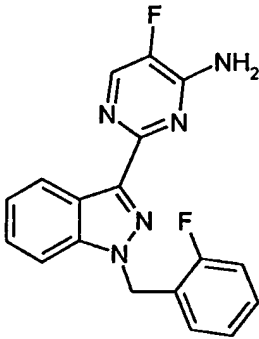
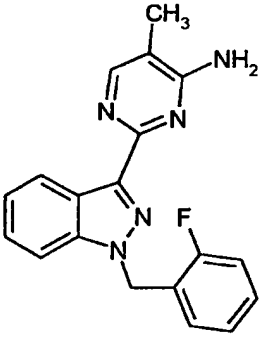
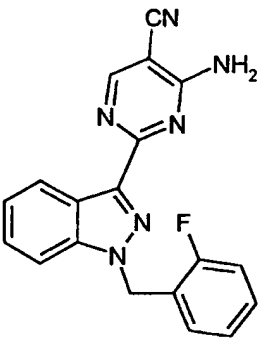
Bsp.- Nr.	Struktur	R <sub>F</sub> -Wert (Kiesel- gel; Cy: EE 1:1) bzw. Smp. [°C]	Ausb. % d.Th.
II/58		0,50	23
II/59		0,80	26
II/60		0,73 129°C	68
II/61		0,84 102°C	42

Tabelle II/1 - Fortsetzung

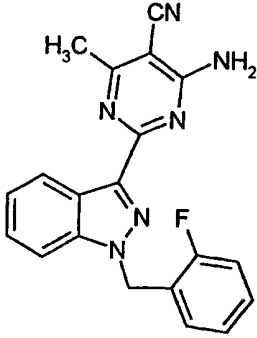
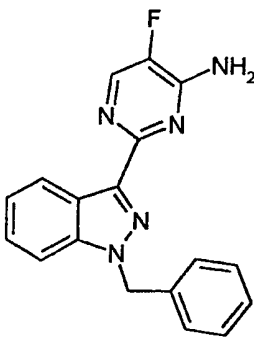
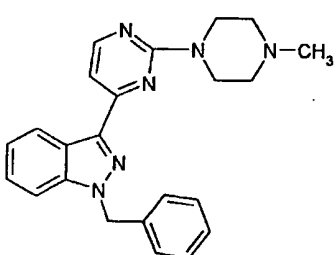
Bsp.- Nr.	Struktur	R <sub>F</sub> Wert (Kiesel- gel; Cy: EE 1:1) bzw. Smp. [°C]	Ausb. % d.Th.
II/62		99°C	



**Tabelle II/2**

Bsp.- Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> -Wert (Kieselgel; Cy:EE 1:1)	Smp. [°C]	Ausbeute [% d.Th.]
II/63		0,23	250	34
II/64		0,04	208	8
II/65		0,25		19

**Tabelle II/2** - Fortsetzung

Bsp.- Nr.	Struktur	R <sub>F</sub> -Wert (Kieselgel; Cy:EE 1:1)	Smp. [°C]	Ausbeute [% d.Th.]
II/66		0,26		4
II/67		0,14		17
II/68				

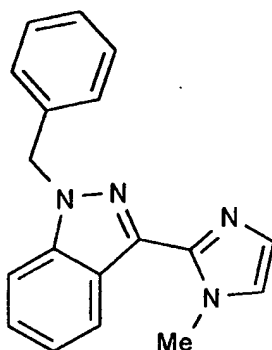
EE: Essigester

5 Cy: Cyclohexan

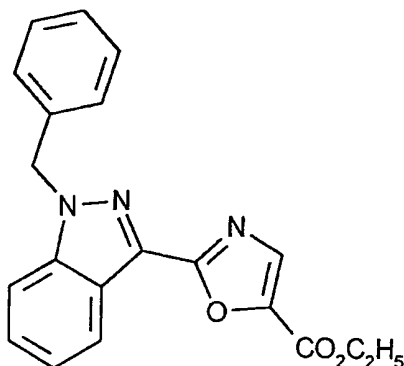
### Ausführungsform III der Erfindung

#### Beispiel III/69

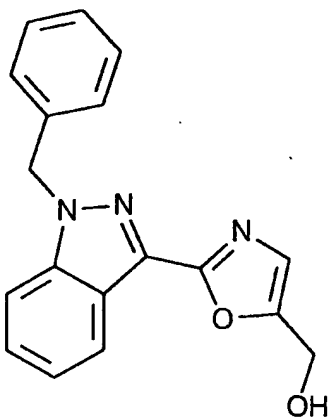
1-Benzyl-3-(1-methyl-imidazol-2-yl)-indazol



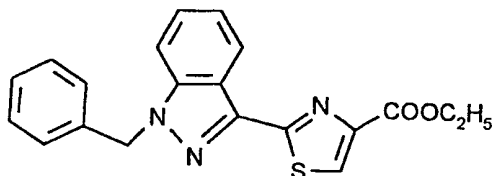
- 5     2.50 g 1-Benzyl-3-iodindazol (7.48 mmol), 3.33 g 1-Methyl-2-tributylstannyl-imidazol (8.98 mmol) (K.Gaare, K. Undheim et al, *Acta Chem. Scand.* 1993, 47, 57) und 432 mg Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (0.37 mmol) in 10 ml DMF unter Argon wurden 2 Tage bei 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organischen
- 10    Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 100:1) erhält man 2.40 g eines Öls.  
MS: (CI, NH<sub>3</sub>): 289 (M+H<sup>+</sup>, 100).

**Beispiel III/70****2-(1-Benzyl-indazol-3-yl)-oxazol-5-carbonsäure Ethylester**

- 5 Eine Lösung von Diazobrenztraubensäure Ethylester (250 mg, 1.76 mmol) (T. Ohsumi & H. Neunhofer, *Tetrahedron* 1992, 48, 5227) in 4 ml Benzol wurde in 4 h zu einer refluxierenden Lösung von 600 mg 1-Benzyl-3-cyanoindazol (2.57 mmol) und 0.8 mg Kupfer(II)acetylacetonat (3 mmol) in 1 ml Benzol zugetropft. Danach wurde die Reaktionsmischung weiter 15 mn auf Rückfluß erhitzt, abgekühlt, und in vacuo abgedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO<sub>2</sub>; Cyclohexan:Essigester 3:1). Man erhält 67 mg eines gelben Öls.
- 10  $R_f = 0,11$  (Hexan / Essigester 3:1).

**Beispiel III/71****1-Benzyl-3-(5-Hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-indazol**

- 18 mg Lithium-Aluminium-Hydrid (0.47 mmol) wurden zu einer Lösung von  
5 67 mg 2-(1-Benzyl-indazol-3-yl)-oxazol-5-carbonsäure Ethylester in 2 ml Ether bei  
0°C zugegeben. Nach 3h bei 0°C wurde die Reaktion weiter 24h bei RT gerührt,  
dann mit Wasser versetzt und mit Ether 3 mal extrahiert. Die organischen Phasen  
wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>;  
Cyclohexan:Essigester 2:1 bis 3:2) erhält man 12 mg eines weissen Feststoffs.  
10 R<sub>f</sub> = 0,12 (Hexan / Essigester 1:1).

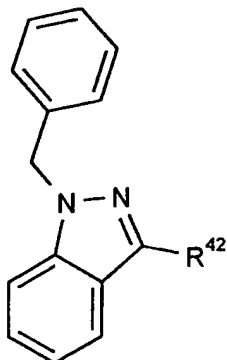
**Beispiel III/72****2-(1-Benzyl-indazol-3-yl)-thiazol-4-carbonsäure Ethylester**

148 mg 1-Benzyl-3-trimethylstannyl-indazol (0.399 mmol), 86 mg 2-Bromthiazol-4-carbonsäure Ethylester (0.364 mmol) (Erlenmeyer et al. Helv. Chim. Acta 1942 (25) 1073) und 42 mg Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> wurden in 2 ml DMF unter Argon 2 Tage bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>; Petrolether:Essigester 3:1) erhält man 75 mg eines weissen Feststoffs (52%).

R<sub>f</sub>: 0.31 (Hexan:Essigester 3:1).

Mp: 95-96°C.

In Analogie zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die in der Tabelle III/1 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

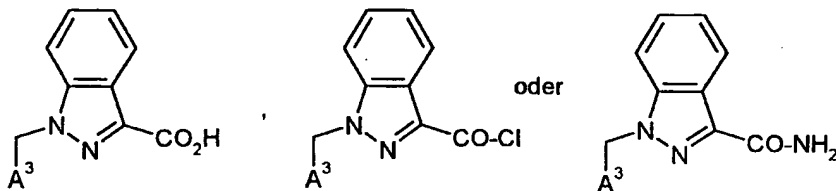
**Tabelle III/1:**

Bsp.-Nr.	R <sup>42</sup>	R <sub>f</sub> * / LM	Ausbeute (% d.Th.)
III/73		0,14 (H:E 3:1) Mp: 77°C	26
III/74		0,25 (H:E 3:1) Mp: 77°C	37

H: Hexan

E: Essigester

Die Verbindungen, die in der Tabelle III/2 aufgeführt sind, wurden entweder in Analogie zu den oben aufgeführten Vorschriften hergestellt oder über die entsprechenden Indazolderivaten



(im folgenden mit Indazol-CO<sub>2</sub>H, Indazol-Co-Cl oder Indazol-CO-NH<sub>2</sub> gekennzeichnet)

nach den unter [A3]-[G3] aufgeführten Verfahrensvarianten erhalten.

**Tabelle III/2**

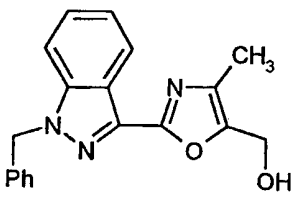
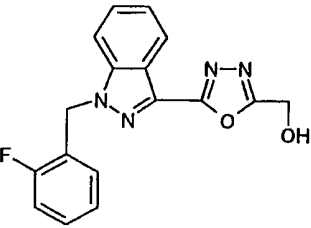
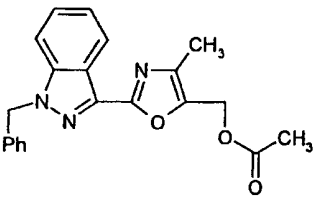
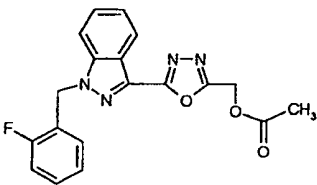
Bsp. Nr.	Struktur	Herstellungsmethode	Ausbeute/ F°C	R <sub>f</sub>
III/75		* [D3]	65 % aus OAc/ 128°C	0,17 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> MeOH 100:5)
III/76		* [G3]	86 % aus OAc/ 138°C	0,12 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> MeOH 100:5)
III/77		* [D3]	24 % /	0,15 (H:EE 3:1)
III/78		* [G3]	92 %/ 107°C	0,16 (H:EE 3:1)



Tabelle III/2 - Fortsetzung

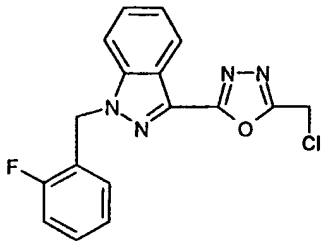
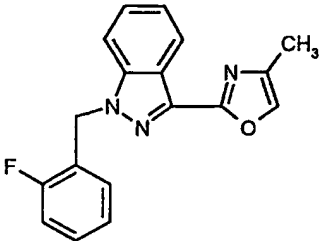
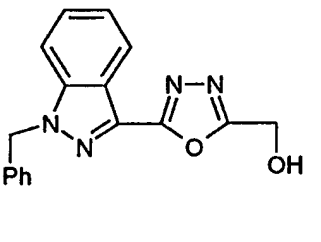
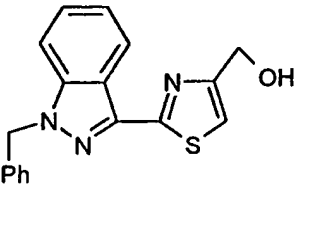
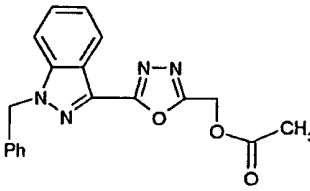
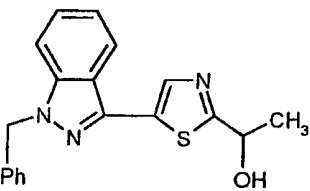
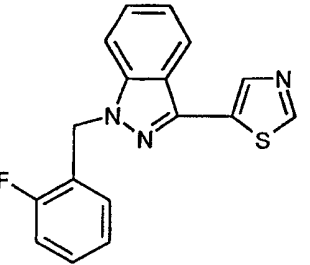
Bsp. Nr.	Struktur	Herstellungsmethode	Ausbeute/ F°C	R <sub>f</sub>
III/79		* [G3]	52 %/ 111°C	0,77 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> MeOH 100:5)
III/80		[B3]	24 %/ 106°C	0,22 (H:EE 3:1)
III/81		* [G3]	50 %/ 153°C	0,22 (DCM:MeO H 100:5)
III/82		[B3]	41 %/ 150°C	0,11 (H:EE 3:1)

Tabelle III/2 - Fortsetzung

Bsp. Nr.	Struktur	Herstellungs- methode	Ausbeute/ F°C	R <sub>f</sub>
III/83		* [G3]	35 %/ 135°C	0,69 (DCM MeOH 100:5)
III/84		[A3] [B3] +Entschützen	40 %/ 94°C	0,24 (DCM:M 100:5)
III/85		[A3]	20 %/ 87°C	0,43 (DCM:M 100:5)

**Tabelle III/2** - Fortsetzung

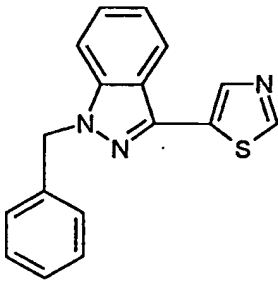
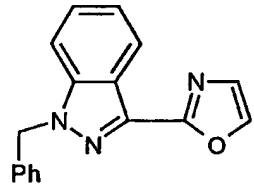
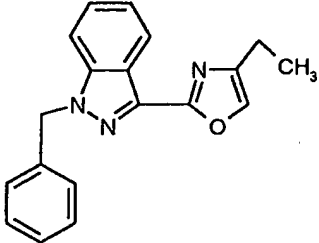
Bsp. Nr.	Struktur	Herstellungsmethode	Ausbeute/ F°C	R <sub>f</sub>
III/86		[A3]	9 %/ 76°C	0,44 (DCM:M 100:2)
III/87		* [E3]	22 %/ 80°C	0,70 (DCM:M 100:5)
III/88		* [F4]	5,5 %/ 60°C	0,63 (H:EE 1:1) (Alox)

Tabelle III/2 - Fortsetzung

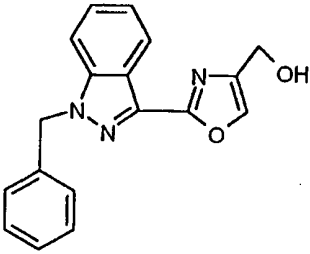
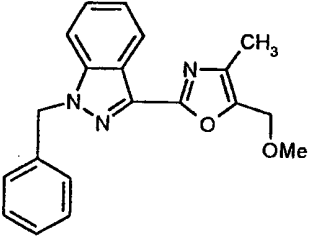
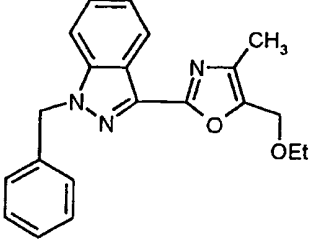
Bsp. Nr.	Struktur	Herstellungsmethode	Ausbeute/ F°C	R <sub>f</sub>
III/89		* [F3] + Red.	36 %/ 122°C	0,24 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CH <sub>3</sub> OH 100:1)
III/90		* [D3]	40 %	0,08 (H:EE 3:1)
III/91		* [D3]	44 %	0,43 (H:EE 1:1)

Tabelle III/2 - Fortsetzung

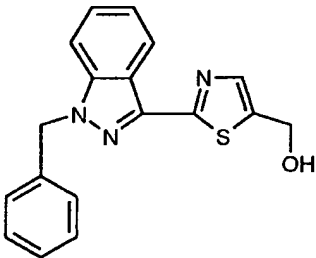
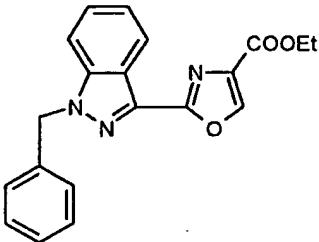
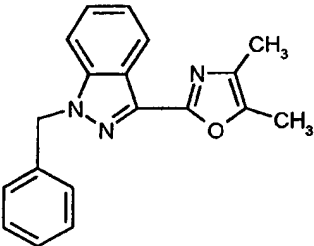
Bsp. Nr.	Struktur	Herstellungsmethode	Ausbeute/ F°C	R <sub>f</sub>
III/92		[B3] +Entschützen	~100 % 121°C	0,09 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CH <sub>3</sub> OH 100:1)
III/93		* [F3]	19 %	0,29 (CH <sub>2</sub> Cl: CH <sub>3</sub> OH 100:1)
III/94		* [F3]	14 %/ 109°C	0,87 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CH <sub>3</sub> OH 100:1) (Alox)

Tabelle III/2 - Fortsetzung

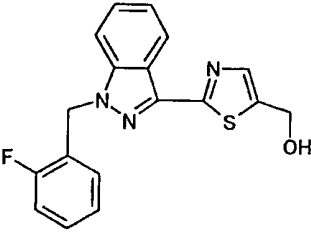
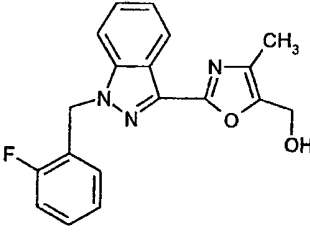
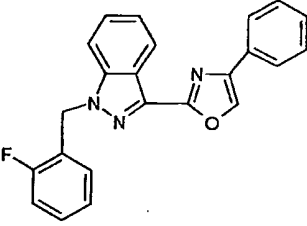
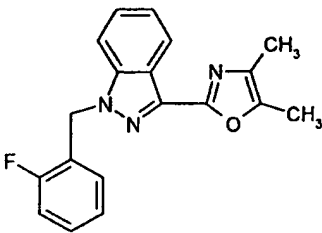
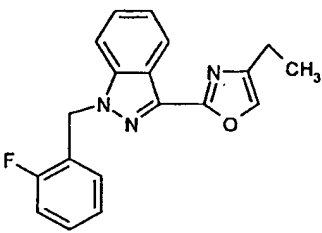

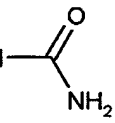
Bsp. Nr.	Struktur	Herstellungsmethode	Ausbeute/ F°C	R <sub>f</sub>
III/95		[B3] +Entschützen	57 % 139°C	0,10 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CH <sub>3</sub> OH 100:1)
III/96		* [D3]	59 % 144°C	0,21 (H:EE 1:1)
III/ 97		* [F3]	11 %	0,43 (PE:EE 1:1) Alox

Tabelle III/2 - Fortsetzung

Bsp. Nr.	Struktur	Herstellungsmethode	Ausbeute/ F°C	R <sub>f</sub>
III/ 98		* [F3]	13 % 145°C	0,67 (H:EE 3:1)
III/ 99		* [F3]	16 % 73°C	0,47 (H:EE 3:1) Alox

5 \* = Aufbau aus Indazol- oder Indazol-COOH oder Indazol-

[ ] = siehe Verfahrensschema

**Tabelle III/3**

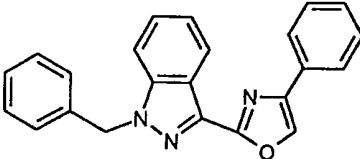
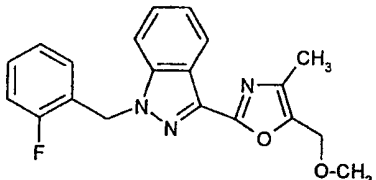
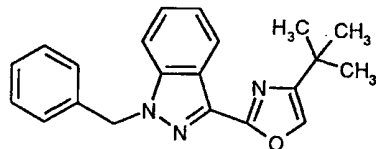
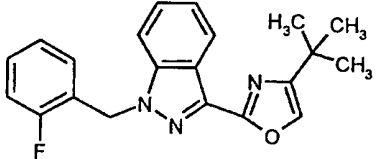
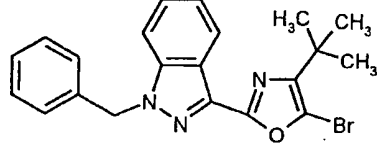
Bsp.- Nr.	Struktur	Herstellungs- methode	Ausbeute F °C	R <sub>f</sub>
III/ 100		F3	11 %	0,47 (PE/E 1:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 101		D3	20 % 87°C	0.18 (100.1)
III/ 102		F3	20 % -	0,26 (PE/E 5:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 103		F3	8,5 % 75°C	0,27 (Hex/EE 1:1)
III/ 104		F3 Nebenpro- dukt	9,5 -	0,368 (PE/E 5:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>



Tabelle III/3 - Fortsetzung

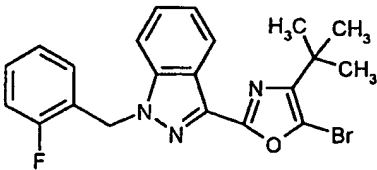
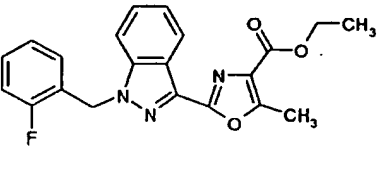
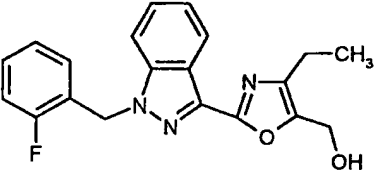
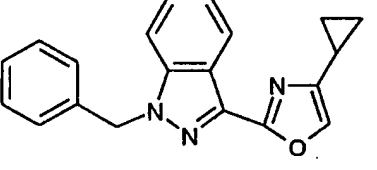
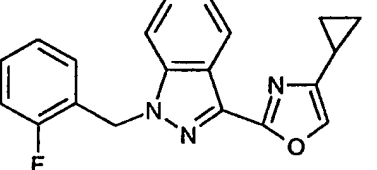
Bsp.- Nr.	Struktur	Herstellungs- methode	Ausbeute F °C	R <sub>f</sub>
III/ 105		F3 Nebenpro- dukt	12 % -	0,381 (PE/E 5:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 106		H3	75 % 188°C	0,21 (Hex/EE 3:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 107		D3	52 % 138°C	0,09 (Cyclo/ EE 2:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 108		F3	11 % 71°C	0,486 (PE/E 1:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 109		F3	10 %	0,625 (PE/E 1:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>

Tabelle III/3 - Fortsetzung

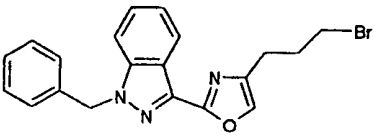
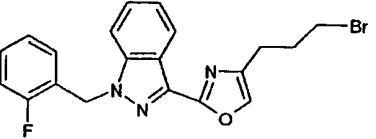
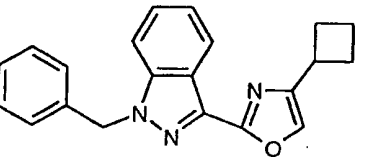
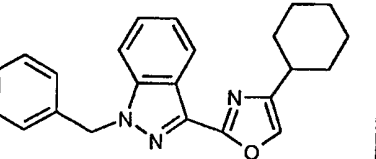
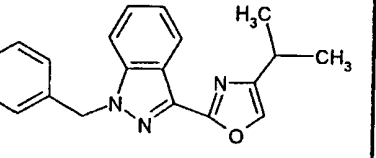
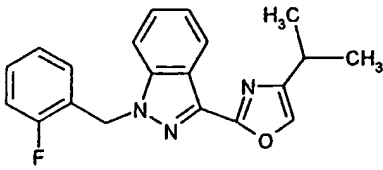
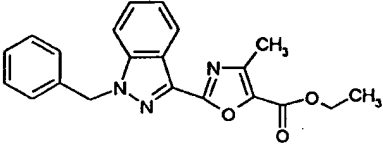
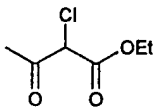
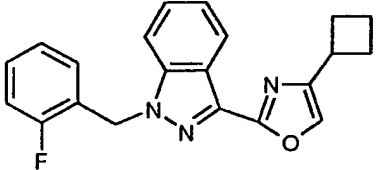
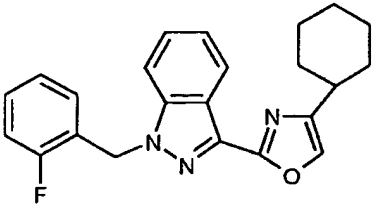
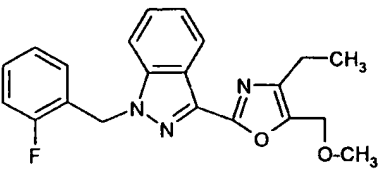
Bsp.- Nr.	Struktur	Herstellungs- methode	Ausbeute F °C	R <sub>f</sub>
III/ 110		F3 Nebenpro- dukt	12 % 72°C	0,399 (PE/E 1:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 111		F3 Nebenpro- dukt	8.5 % -	0,581 (PE/E 1:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 112		F3	15 % 86°C	0,417 (PE/E 1:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 113		F3	7 % 88°C	0,622 (PE/E 1:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 114		F3	14 % 54°C	0,667 (PE/E 1:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>

Tabelle III/3 - Fortsetzung

Bsp.- Nr.	Struktur	Herstellungs- methode	Ausbeute F °C	R <sub>f</sub>
III/ 115		F3	13 % 68°C	0,667 (PE/E 1:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 116		F3 mit 	27 % 121°C	0,453 (E/PE 1:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 117		F3	4 % -	0,331 (E/PE 1:3) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 118		F3	7 % -	0,674 (PE/E 1:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 119		D3 + Alkylierung	53 % 101°C	0,5 (Cyclo/ EE 2:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )

**Tabelle III/3** - Fortsetzung

Bsp.- Nr.	Struktur	Herstellungs- methode	Ausbeute F °C	R <sub>f</sub>
III/ 120		D3 + Oxidation	35 % 121°C	0,446 (Cyclo/ EE 2:1) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
III/ 121		H3 + Reduktion	63 % 142°C	0,037 (Hex/EE 3:1)
III/ 122		F3	10% -	0,55 (Cycl/ EE 2:1)
III/ 123		D3 + Oxidation + Addition	80 % 81°C	0,086 (Hex/EE 3:1)
III/ 124		H3 + Reduktion + Alkylation	97 % 91°C	0,515 (Hex/EE 1:1)

5

10

Tabelle III/3 - Fortsetzung

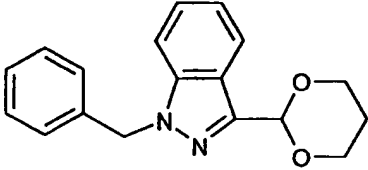
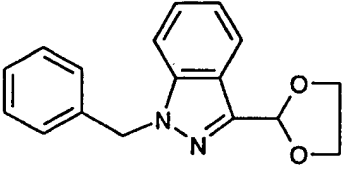
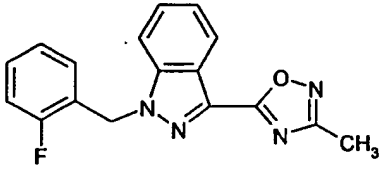
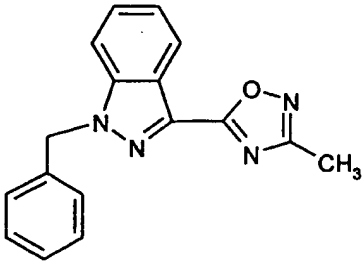
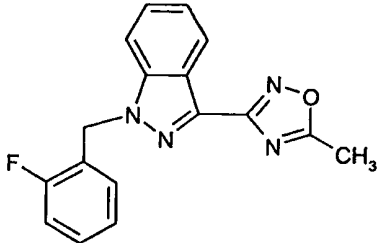
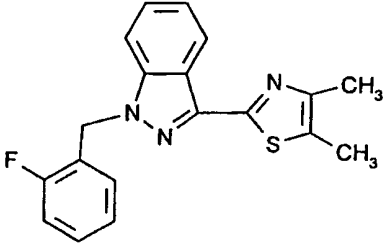
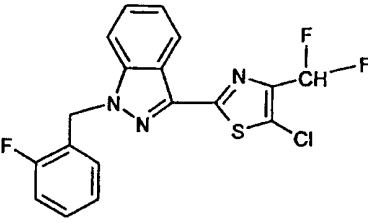
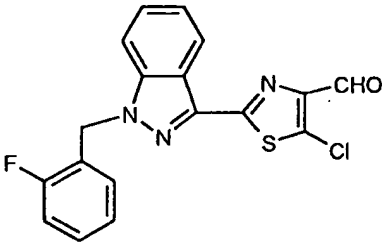
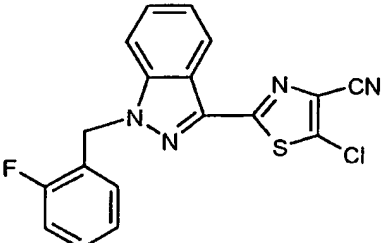
Bsp.- Nr.	Struktur	Herstellungs- methode	Ausbeute F °C	R <sub>f</sub>
III/ 125		I3	86 % 111°C	0,162 (Hex/EE 3:1)
III/ 126		I3	92 % 83°C	0,179 (Hex/EE 3:1)
III/ 127		J3	38 % 173°C	0,30 (H:EE 3:1)
III/ 128		J3	21 % 155°C	0,29 (H/EE 3:1)

Tabelle III/3 - Fortsetzung

Bsp.- Nr.	Struktur	Herstellungs- methode	Ausbeute F °C	R <sub>f</sub>
III/ 129		J3		
III/ 130		B3	38 % 131°C	0,46 (Cy:EE 10:1)
III/ 131		B3	86 % 123°C	0,43 (Cy:EE 10:1)

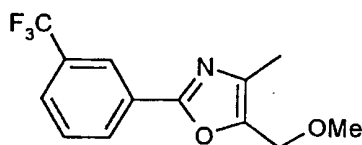
**Tabelle III/3** - Fortsetzung

Bsp.- Nr.	Struktur	Herstellungs- methode	Ausbeute F °C	R <sub>f</sub>
III/ 132	 <chem>O=C1C=NC(S1)=C2C=CC3=C2N=CN3Cc4ccccc4F</chem>	B3	78 % 166°C	0,41 (Cy:EE 10:1)
III/ 133	 <chem>N#CC1=NC(S1)=C2C=CC3=C2N=CN3Cc4ccccc4F</chem>	B3	73 % 162°C	0,43 (Cy:EE 10:1)

**Beispiele des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung der Oxazolyverbindungen der allgemeinen Formel III-XXIX sowie Verbindungen, in denen R<sup>42</sup> einen Rest der Formel III-XXVIII darstellt:**

5 In den folgenden experimentellen Beschreibungen sind die Retentionsfaktoren R<sub>f</sub> auf Kieselgel-DC gemessen, wenn nicht anders angegeben. H = Hexan, EE = Essigester.

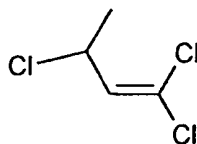
**Verfahrensbeispiel 1**



10 Eine Mischung von 10 g 3-(m-Trifluormethylbenzoylamido)-1,1-dichlor-but-1-en, 5,1 g Natriummethylat und 35 ml Dimethylacetamid wird über Nacht bei 25°C gerührt, dann mit 50 ml Wasser versetzt und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuumrotationsverdampfer entfernt. Die Destillation des erhaltenen Rohprodukts ergibt 7,3 g 4-Methyl-5-methoxymethyl-2-(m-trifluor-  
15 phenyl)-oxazol (Siedebereich 96-100°C / 0,2 mbar).

**Herstellung des eingesetzten 1,1-Dichlor-3-(m-trifluormethylbenzoylamido)-but-1-en:**

**1. Stufe**

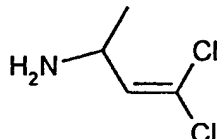


20 Eine Mischung aus 615 g 1,1,1,3-Tetrachlorbutan, erhalten durch radikalisch initiierte Addition von Tetrachlorkohlenstoff an Propen, 13,3 g Tetrabutylammoniumbromid und einer Lösung von 138,2 g Natriumhydroxid in 390 ml Wasser wird bei Raumtemperatur 24 h durch Rühren gut vermischt. Dann werden 2 l Wasser



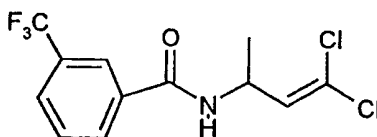
zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Durch Destillation des Rohproduktes erhält man ein Gemisch von 1,1,3-Trichlor-but-1-en und 1,1,1-Trichlor-but-2-en, (492 g vom Siedebereich 45-50°C / 20 mbar).

5     2. Stufe



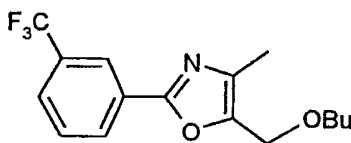
- 210 g eines Gemisches von 1,1,3-Trichlor-but-1-en und 1,1,1-Trichlor-but-2-en und 52 ml wasserfreie Blausäure werden gleichzeitig innerhalb 1 Stunde zu einer auf 40°C erwärmten Lösung von 38 g H<sub>2</sub>O in 568 g konzentrierter Schwefelsäure unter Rühren zudosiert. Dann werden innerhalb von 2 Stunden weitere 78 ml Blausäure hinzugegeben. Nach weiteren 2 Stunden Reaktionszeit wird die überschüssige Blausäure abdestilliert. Mit 20%iger Natronlauge wird das Reaktionsgemisch alkalisch gestellt und das Rohprodukt (195 g) durch Extraktion mit Dichlormethan abgetrennt.
- 15     Dieses Rohprodukt wird unter Rühren mit 950 ml halbkonzentrierter Salzsäure vermischt, wobei unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt wird. Nach 24 Stunden wird abgekühlt, eine geringe Menge an Nebenprodukten durch Extraktion mit Dichlormethan entfernt. Die wäßrige Phase wird im Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Dann wird mit halbkonzentrierter Natronlauge versetzt und verrührt, wobei der pH-Wert auf 9 gestellt wird. Das sich abscheidende Amin wird isoliert und destilliert. Man erhält 156 g 3-Amino-1,1-dichlor-but-1-en, Kp 45-50°C / 18 mbar.
- 20

### 3. Stufe



5 Zu einer Mischung von 21,0 g 3-Amino-1,1-dichlor-but-1-en, 35 ml Dichlormethan und einer Lösung von 15,9 g Natriumcarbonat in 45 ml Wasser wird unter Eiskühlung und kräftigem Rühren eine Lösung von 26,9 g m-Trifluormethylbenzoylchlorid in 25 ml Dichlormethan innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Reaktionszeit werden die Phasen getrennt. Durch Einengen der organischen Phase erhält man 39,0 g 2,2-Dichlor-3-(m-trifluormethylbenzoylamido)-but-1-en.

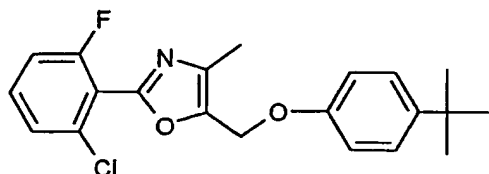
### 10 Verfahrensbeispiel 2



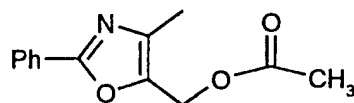
15 Eine Mischung von 1,1-Dichlor-4-(m-trifluormethylbenzoylamido)-but-1-en, 4,2 g Natriumbutylat und 35 ml Dimethylacetamid wird unter Rühren 7 h auf 100°C erwärmt. Nach der Umsetzung wird analog Beispiel 1 aufgearbeitet. Die Vakuumdestillation des erhaltenen Rohproduktes ergibt 6,4 g 5-Butoxymethyl-4-methyl-2-(m-trifluorphenyl)-oxazol (Siedebereich 106-110°C / 0,2 mbar).

### Verfahrensbeispiel 3

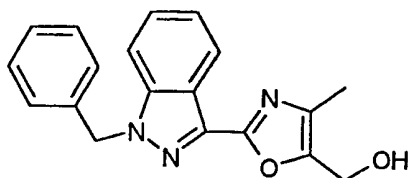
20 Eine Lösung von 1,8 g 3-Acetamido-1,1-dichlor-but-1-en und 1,0 g Natrium-methylat in 20 ml Methanol wird 24 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Darauf wird das Methanol abdestilliert, der Rückstand mit 5 ml Wasser und 30 ml Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und im Vakuum destilliert. Man erhält 0,9 g 2,4-Dimethyl-5-methoxymethyl-oxazol, Kp 54°C / 20 mbar.

**Verfahrensbeispiel 4**

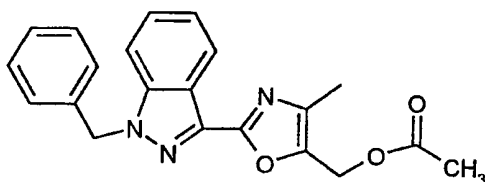
5 Eine Mischung von 7 g 3-(2-Chlor-6-fluor-benzoylamido)-1,1-dichlor-but-1-en,  
11,7 g Natrium-4-tert.butyl-phenolat und 100 ml N-Methylpyrrolidon wird 8 Stun-  
den unter Rühren auf 100°C erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel durch  
10 Vakuumdestillation abgetrennt, der Rückstand mit Wasser und Dichlormethan auf-  
genommen, die organische Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und im  
Vakuumrotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird  
chromatographisch gereinigt. Man erhält 5,1 g 2-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-4-  
methyl-5-(4-tert.butyl-phenoxy)methyl)-oxazol.

**Verfahrensbeispiel 5**

15 Eine Mischung von 5 g 3-Benzoylamido-1,1-dichlor-but-1-en, 36 g Natriumacetat  
und 500 ml N-Methylpyrrolidon wird 36 Stunden unter Rühren auf 150°C  
erwärmt. Anschließend wird analog wie in Beispiel 4 angegeben das Rohprodukt  
isoliert. Durch Vakuumdestillation erhält man 35 g 5-Acetoxymethyl-4-methyl-2-  
phenyl-oxazol (Siedebereich 88-91°C / 0,1 mbar).

Verfahrensbeispiel 6

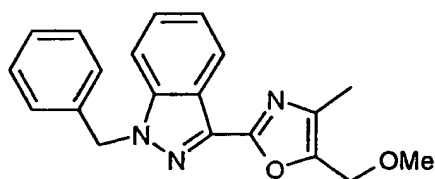
15 15 mg 3-(1-Benzylindazol-3-carboxamido)-1,1-dichlor-but-1-en (40  $\mu$ mol) in 20  $\mu$ l N-Methylpyrrolidon unter Argon wurden mit 80  $\mu$ l NaOH 1M versetzt und die Mischung 1 h auf 55°C erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und mit 0,8 ml Wasser und 8 ml Essigester versetzt. Die organische Phase wurde eingeeengt und der Rückstand durch präparative DC ( $\text{SiO}_2$ ) gereinigt. 9,9 mg (77 %) 2-(1-Benzylindazol-3-yl)-5-hydroxymethyl-4-methyl-oxazol wurden erhalten (mp. 127-129°C). MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ): 320 (100,  $\text{MH}^+$ ).  $R_f$ : 0,17 (H:EE 1:1).

10 Verfahrensbeispiel 7

(Für dieses Beispiel wurde die Amid-Zwischenstufe in situ aus der Formel 3a und einem Säurechlorid hergestellt.)

15 500 mg 1-Benzylindazol-3-carboxylchlorid (1,847 mmol), 260 mg 3-Amino-1,1-dichlor-but-1-en (1,847 mmol) und 318 mg Natriumacetat (3,88 mmol) wurden in 4 ml N-Methylpyrrolidon unter Argon 5 Tage bei 150°C gerührt. Die Rohmischung wurde abgekühlt, mit Wasser versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden getrocknet (auf  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingeeengt, und der Rückstand chromatographiert ( $\text{SiO}_2$ , Petrolether-Essigester 3:1). Zwei Produkte wurden isoliert: 1,1-Dichlor-3-(1-benzylindazol-3-carboxamido)-but-1-en (410 mg, 59 %)  $R_f$ : 0,26 (H:EE 3:1) und 5-Acetoxymethyl-2-(1-benzylindazol-3-yl)-4-methyloxazol (160 mg, 24 %).

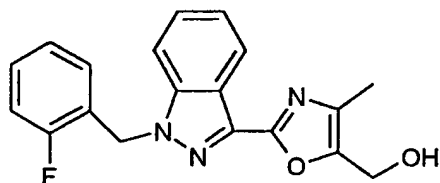
20 MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ): 362 (100,  $\text{MH}^+$ ).  $R_f$ : 0,17 (H:EE 3:1).

**Verfahrensbeispiel 8**

100 mg 3-(1-Benzylindazol-3-carboxamido)-1,1-dichlor-but-1-en (0,267 mmol) und  
29 mg Natriummethylat wurden in 0,5 ml N-Methylpyrrolidon unter Argon über  
5 Nacht bei 100°C gerührt. Die Rohmischung wurde abgekühlt und direkt durch  
Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:Essigester 3:1). Isoliert wur-  
den 35,9 mg (40 %) 2-(1-Benzylindazol-3-yl)-5-methoxymethyl-4-methyl-oxazol  
als gelbliches Öl.

MS (DCI/NH<sub>3</sub>): 334 (100, MH<sup>+</sup>). R<sub>f</sub>: 0,67 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 100:5).

10 **Verfahrensbeispiel 9**



730 mg 1,1-Dichlor-3-[1-(2-fluorbenzyl)indazol-3-carboxamido]-but-1-en  
(1,86 mmol) und 3,75 ml NaOH 1N (3,75 mmol) wurden in 7,4 ml N-Methyl-  
pyrrolidon unter Argon über Nacht bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde  
15 die Mischung auf Eiswasser gegossen und das ausgefallene Produkt abfiltriert und  
getrocknet. Schließlich wurde es durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclo-  
hexan:Essigester 2:1) gereinigt. Erhalten wurden 375 mg (60 %) 2-[1-(2-Fluor-  
benzyl)indazol-3-yl]-5-hydroxymethyl-4-methyl-oxazol als weiße Kristalle.

Mp. 144°C.

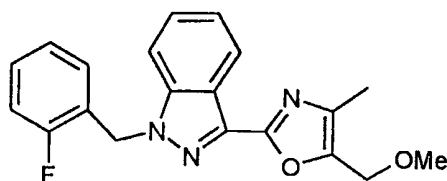
20 MS (ESI-POSITIV): 338 (100, MH<sup>+</sup>). R<sub>f</sub>: 0,20 (H:EE 1:1).

Das eingesetzte 1,1-Dichlor-3-[1-(2-fluorbenzyl)indazol-3-carboxamido]-but-1-en  
wurde folgenderweise hergestellt: 400 mg 1-(2-Fluorobenzyl)-indazol-3-carboxyl-  
chlorid (1,385 mmol) und 200 mg 3-Amino-1,1-dichlor-but-1-en in 1,5 ml THF  
wurden mit 120 µl Pyridin versetzt und 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde

mit Essigester und Wasser versetzt. Die organische Phase wurde auf Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt 1,1-Dichlor-3-[1-(2-fluorbenzyl)indazol-3-carboxamido]-but-1-en ist laut DC sauber genug, um direkt weiter umgesetzt zu werden.

5  $R_f$ : 0,32 (H:EE 3:1).

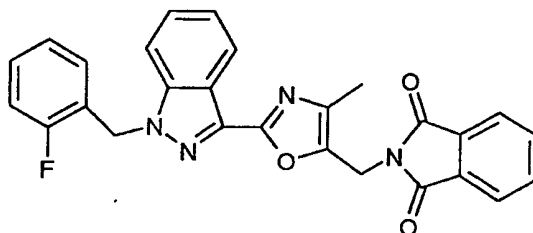
#### Verfahrensbeispiel 10



10 136 mg 1,1-Dichlor-3-[1-(2-fluorbenzyl)indazol-3-carboxamido]-but-1-en (0,267 mmol) und 47 mg Natriummethylat wurden in 0,6 ml N-Methylpyrrolidon unter Argon über Nacht bei 100°C gerührt. Die Rohmischung wurde abgekühlt und direkt durch Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>). Isoliert wurden 24 mg (20 %) 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-indazol-3-yl]-5-methoxymethyl-4-methyl-oxazol als gelbliche Kristalle.

15 Mp. 86-88°C. MS (ESI-POSITIV): 374 (65, M+Na<sup>+</sup>), 352 (100, MH<sup>+</sup>).  $R_f$ : 0,18 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 100:1).

#### Verfahrensbeispiel 11

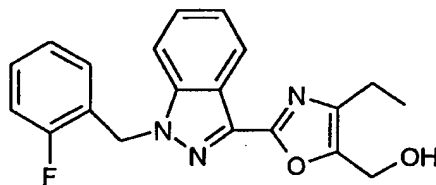


20 136 mg 1,1-Dichlor-3-[1-(2-fluorbenzyl)indazol-3-carboxamido]-but-1-en (0,267 mmol) und 164 mg Kaliumphthalimid wurden in 0,6 ml N-Methylpyrrolidon unter Argon über Nacht bei 150°C gerührt. Anschließend wurde das N-Methylpyrrolidon im Hochvakuum bei 60°C abgezogen und der Rückstand chromatographiert (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Essigester 2:1), um 48,5mg (36 %) 2-[1-(2-

Fluorobenzyl)-indazol-3-yl]-4-methyl-5-(N-phthalimidomethyl)-oxazol zu erhalten. Gelbliche Kristalle.

Mp. 175-177°C. MS (ESI-POSITIV): 467 (100,  $MH^+$ ).  $R_f$ : 0,64 ( $CH_2Cl_2$ :MeOH 100:1).

5 **Verfahrensbeispiel 12**



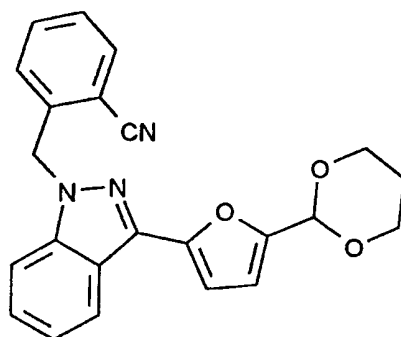
1,05 g 1,1-Dichlor-3-[1-(2-fluorbenzyl)indazol-3-carboxamido]-pent-1-en (2,58 mmol) und 5,20 ml NaOH 1N (5,20 mmol) wurden in 15 ml N-Methylpyrrolidon unter Argon 2 Tage bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung auf Eiswasser gegossen und die Mischung mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Natriumsulfat) und eingengt (N-Methylpyrrolidon im Hochvakuum abgezogen). Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester 2:1) gereinigt. Erhalten wurden 470 mg (52 %) 5-Ethyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-indazol-3-yl]-5-hydroxymethyl-oxazol als weiße Kristalle.

Mp. 137-139°C. MS (ESI-POSITIV): 352 (100,  $MH^+$ ).  $R_f$ : 0,08 (Aluminiumoxid, Cyclohexan:EE 2:1).

### Herstellungsbeispiele zur Ausführungsform IV der Erfindung

#### Beispiel IV/134

1-(2-Cyanobenzyl)-3-(5-(1,3-dioxolan-2-yl)furan-2-yl)-indazol



- 5 Man gibt zu einer Suspension von 355 mg NaH (60-proz. in Paraffin) in 10 ml DMF unter Argon eine Lösung von 2 g (7.41 mmol) 3-(5-(1,3-Dioxolan-2-yl)-furan-2-yl)indazol in 10 ml DMF und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man 1,5 g 2-Cyanobenzylbromid hinzu. Man rührt 30 Minuten bei 100°C, gibt in Wasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase
- 10 mit Natriumsulfat, verdampft im Vakuum und chromatographiert den Rückstand auf Kieselgel mit Toluol/Essigestergemischen als Eluens.

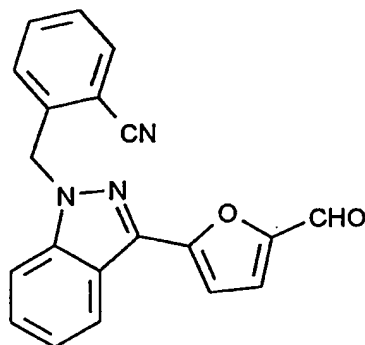
Man erhält 2,1 g ( 73,5% d. Th.) eines Öls.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1): 0.63



**Beispiel IV/135**

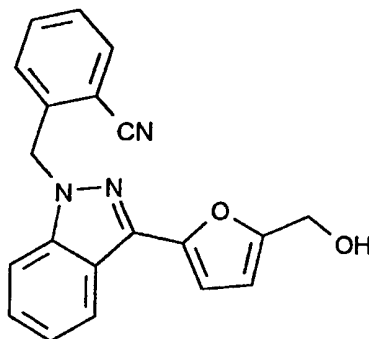
1-(2-Cyanobenzyl)-3-(5-formyl-2-furanyl)-indazol



5 Man löst 2,1 g (5,5 mmol) von 1-(2-Cyanobenzyl)-3-(5-(1,3-dioxolan-2-yl)furan-2-yl)-indazol in 20 ml Aceton und gibt 40 ml 50-proz. Essigsäure hinzu. Man kocht eine Stunde, gibt in Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, trocknet sie mit Natriumsulfat, verdampft im Vakuum und erhält 1,61 g (89 % d. Th.) eines Feststoffs.

Mp: 137°C

10  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 4:1): 0.4

**Beispiel IV/136****1-(2-Cyanobenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol**

5 Man suspendiert 0,8 g (2.44 mmol) 1-(2-Cyanobenzyl)-3-(5-formyl-2-furanyl)-indazol in 50 ml Propanol und gibt bei 0°C langsam 0,8 g NaBH<sub>4</sub> hinzu. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur gibt man die klare Lösung in Wasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, verdampft im Vakuum und chromatographiert den Rückstand auf Kieselgel mit Toluol/Essigester gemischen als Eluens.

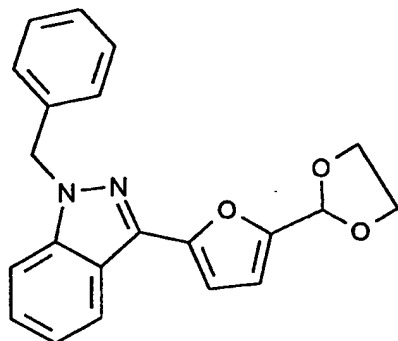
10 Man erhält 600 mg (75% d. Th.) Kristalle.

Mp. 147°C

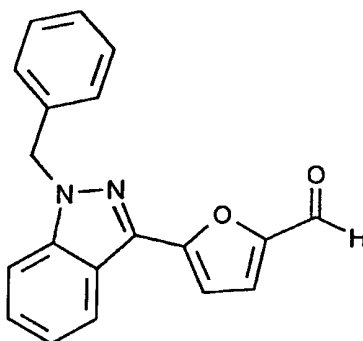
R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1): 0.52

**Beispiel IV/137**

1-Benzyl-3-[5-(1,3-dioxolan-2-yl)-furan-2-yl]-indazol



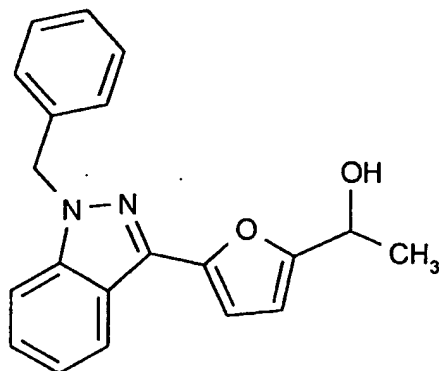
- 661 mg 5-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-tributylstannyl-furan (1,54 mmol) (M. Yamamoto,  
5 H. Izukawa, M. Saiki, K. Yamada, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1988, 560),  
431,5 mg 1-Benzyl-3-iodindazol (1,29 mmol) und 90 mg Tetrakis(triphenylphos-  
phin)palladium (0,078 mmol) in 2,5 ml DMF unter Argon wurden 10 h bei 80°C  
erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Mischung mit Wasser versetzt und mit  
Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet  
10 und eingeengt. Nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>; Petrolether: Essigester 9:1) erhält  
man 381,3 mg eines viskösen Öls.  
R<sub>f</sub>: 0.16 (Hexan/Essigester 3:1)

**Beispiel IV/138****1-Benzyl-3-(5-formylfuran-2-yl)-indazol**

- 336 mg 1-Benzyl-3-[5-(1,3-dioxolan-2-yl)-furan-2-yl]-indazol (0,97 mmol) wurden  
5 mit ein paar Kristalle p-Toluolsulfonsäure in 5 ml Aceton und 0,3 ml Wasser 20 h  
auf Rückfluß erhitzt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit 40 ml Ether ver-  
setzt. Die organische Phase wurde mit wenig Natriumchlorid-Lösung gewaschen,  
auf Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand kristallisiert langsam.  
Die Kristalle wurden mit wenig Ether gewaschen und in vacuo getrocknet:  
10 210,4 mg.  
R<sub>f</sub>: 0.24 (Hexan/Essigester 3:1)  
Mp: 97-99°C

**Beispiel IV/139**

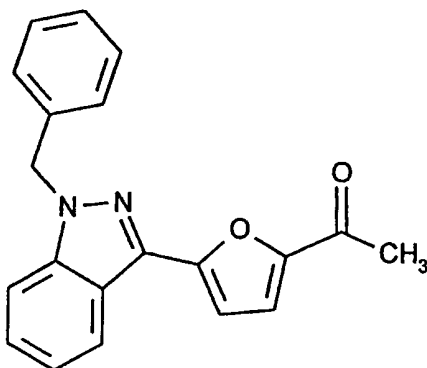
1-[ 5-(1-Benzylindazol-3-yl)-furan-2-yl]-ethanol



5 300 l einer MeLi-Lösung (1,6M in Ether; 0,480 mmol) wurden zu einer auf -78°C  
abgekühlten Lösung von 1-Benzyl-3-(5-formylfuran-2-yl)-indazol (134,1 mg;  
0,44 mmol) in 3 ml THF zugetropft. Nach 10 mn wurde die Mischung mit  
NH<sub>4</sub>Claq versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer  
Natriumchlorid-Lösung gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.  
10 Nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>; Petrolether: Essigester 2:1) erhält man 133 mg eines  
viskösen Öls.

R<sub>f</sub> 0,11 (Hexan/Essigester 3:1)

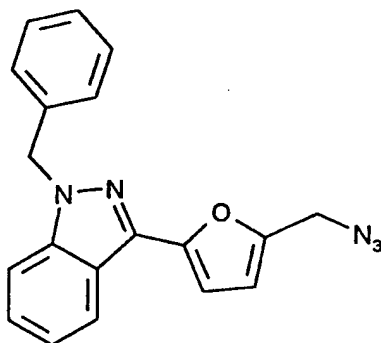
MS (CI, NH<sub>3</sub>): 319 (M+H<sup>+</sup>, 100).

**Beispiel IV/140****3-(5-Acetylfuran-2-yl)-1-benzyl-indazol**

5 Eine Mischung von 1-[ 5-(1-Benzylindazol-3-yl)-furan-2-yl]-ethanol (51,2 mg; 0,160 mmol) und 250 mg  $\text{MnO}_2$  (2,9 mmol) in 2 ml  $\text{CHCl}_3$  wurde auf Rückfluß erhitzt. Nach 12 h wurden erneut 250 mg  $\text{MnO}_2$  zugegeben. Nach weiteren 12 h wurde die Mischung durch Celite filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand chromatographiert ( $\text{SiO}_2$ ; Petrolether: Essigester 3:1). Man erhält 29,8 mg eines hell-gelben Feststoffs.

10  $R_f$ : 0.21 (Hexan/Essigester 3:1)

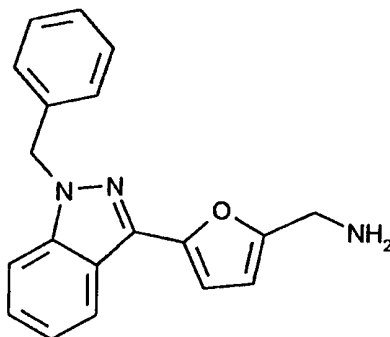
Mp: 99-100°C

**Beispiel IV/141****3-(5-Azidomethylfuran-2-yl)-1-benzyl-indazol**

195,1 mg 1-Benzyl-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol (0,64 mmol) (Kuo S.-C.,  
5 Yu Lee F., Teng C.-M. EP 0 667 345 A1), 252 mg Triphenylphosphin (0,96 mmol) und 60,3 mg Natriumazid (0,93 mmol) wurden in 2,5 ml DMF gelöst.  
308,4 mg Tetrabrommethan wurden zugegeben und die resultierende Mischung  
20h bei RT rühren lassen. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wurde sie mit Essigester  
extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer Natriumchlorid-Lösung gewa-  
10 schen, auf Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>;  
Cyclohexan: Essigester 2:1) erhält man 206,7 mg eines viskösen Öls, die langsam  
fest wird.

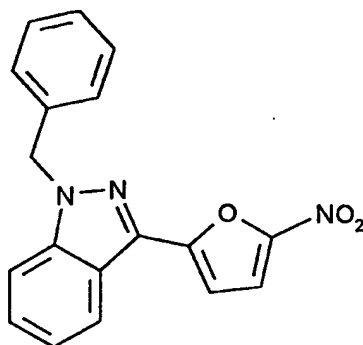
R<sub>f</sub>: 0.63 (Hexan/Essigester 1:1)

Mp. 51-52°C.

**Beispiel IV/142****3-(5-Aminomethylfuran-2-yl)-1-benzyl-indazol**

- 121,5 mg 3-(5-Azidomethylfuran-2-yl)-1-benzyl-indazol (0,369 mmol) und 102 mg  
5 Triphenylphosphin (0,389 mmol) wurden in 1 ml THF 3,5 h rühren lassen. 10 µl  
Wasser wurden dann zugegeben. Nach 24 h wurde die Reaktion mit Ether und  
HClaq 0.3M versetzt. Der abfiltrierten Feststoff und die wäßrige Phase wurden  
vereinigt und mit NaOH 2M alkalisch gestellt und mit Ether extrahiert. Die  
organische Phase wurde mit wenig Wasser dann mit einer Natriumchlorid-Lösung  
10 gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 79,9 mg eines  
gelben Öls.



**Beispiel IV/143****1-Benzyl-3-(5-nitrofuran-2-yl)-indazol**

800 mg 5-Nitrofuran-2-yl-phenylketon-benzylhydrazone (Gemisch E+Z,  
2,49 mmol) wurden in 35 ml Dichlormethan gelöst. 1,99 g Bleitetraacetat  
(4,49 mmol) und 15,6 ml BF<sub>3</sub>-Etherat (50 % in Ether, 62 mmol) wurden zugege-  
ben und die Mischung 1 h auf Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die  
Reaktionsmischung auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und mit  
0.2M NaOH, dann Wasser, gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einge-  
engt. Nach Chromatographie erhält man 140 mg gelbe Kristalle.  
R<sub>f</sub>: 0,20 (Petrolether/ Essigester 10:1)  
Mp: 148-151°C (Zersetzung)

In Analogie zur Vorschrift der oben aufgeführten Beispiele wurden die in den  
Tabellen IV/1, IV/2, IV/3, IV/4 und IV/5 erfaßten Verbindungen hergestellt.

Tabelle IV/1

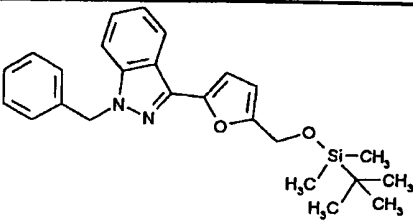
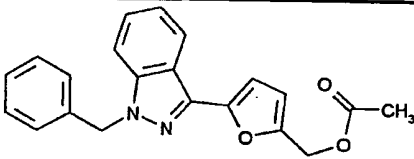
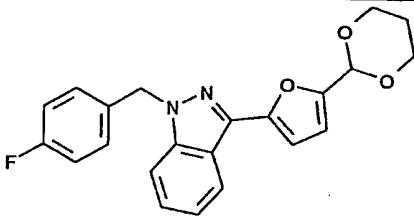
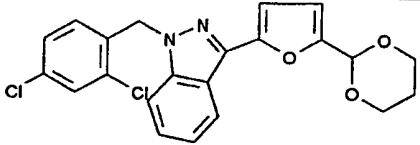
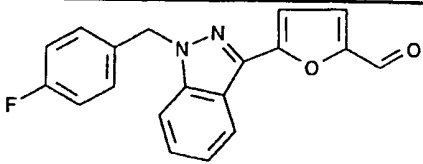
Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> * / Fp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)
IV/144		0,28(P10E1) / Öl	91
IV/145		0,28(H3E1) / 77	98
IV/146		0,64(T1E1) / Öl	87
IV/147		0,49(T4E1) / Öl	82
IV/148		0,68(T1E1) / Öl	58

Tabelle IV/1 - Fortsetzung

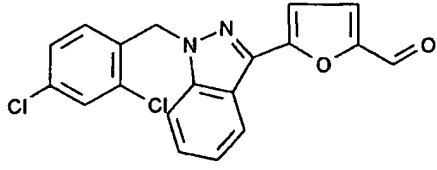
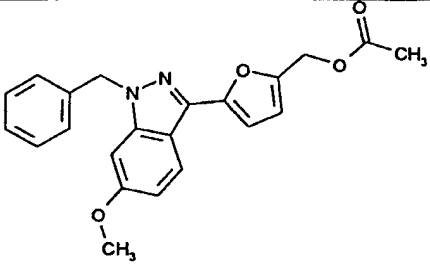
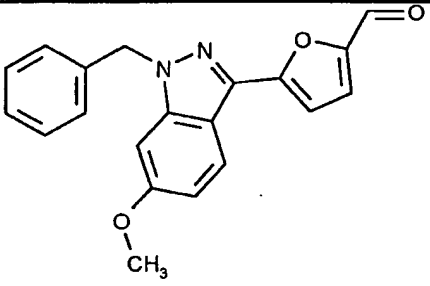
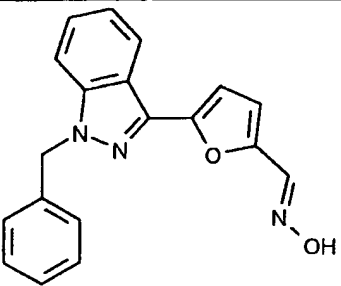
Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> * / Fp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)
IV/149		0,76(T1E1) / 146	54
IV/150		0,63(T1E1) / 110	13
IV/151		0,60(T1E1) / 140	92
IV/152	 E	0,19(H3E1) / -	17

Tabelle IV/1 - Fortsetzung

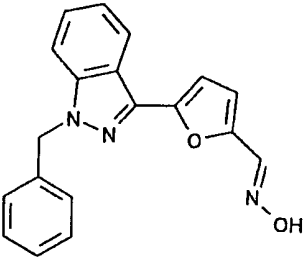
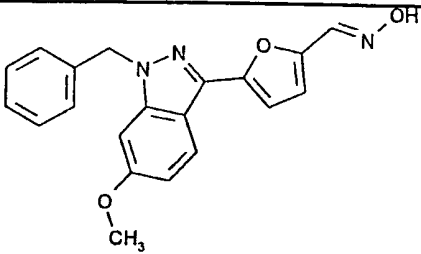
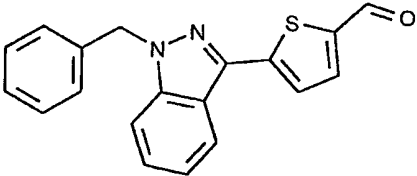
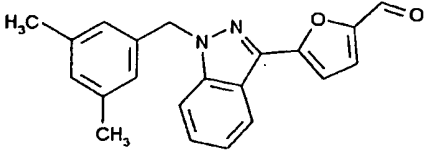
Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> * / Fp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)
IV/153	 E + Z		
IV/154		0,24(T4E1) / 215	76
IV/155		0,62(T1E1) / 215	71
IV/156		0,58(T4E1) / 132	56

Tabelle IV/1 - Fortsetzung

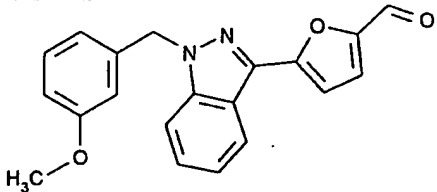
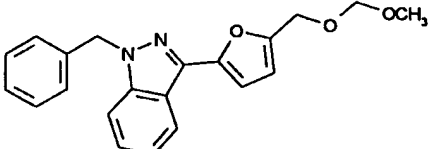
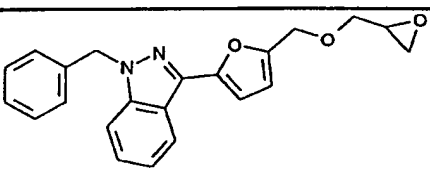
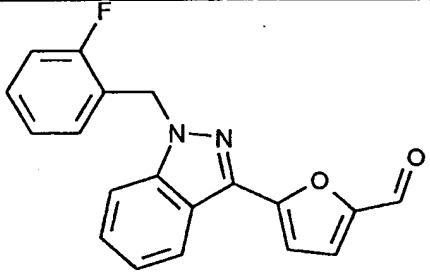
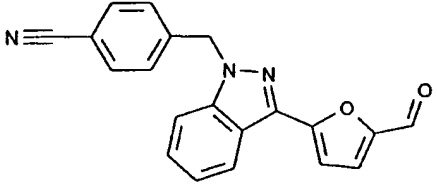
Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> * / Fp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)
IV/157		0,45(T4E1) / 80	57
IV/158		0,44(T4E1) Öl	12
IV/159		0,39(T4E1) / Öl	47
IV/160		0,68(T2E1) / 125	85
IV/161		0,63(T1E1) / 151	87

Tabelle IV/1 - Fortsetzung

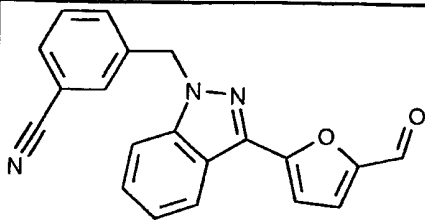
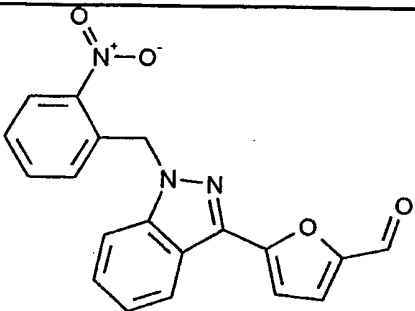
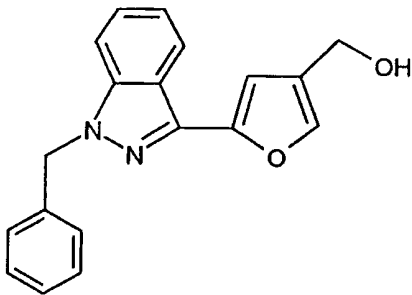
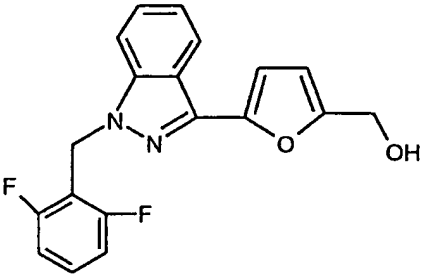
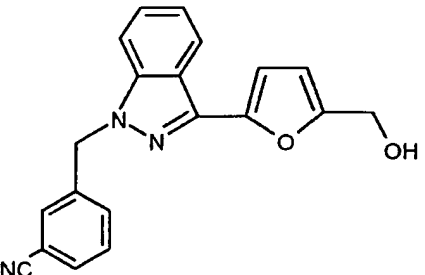
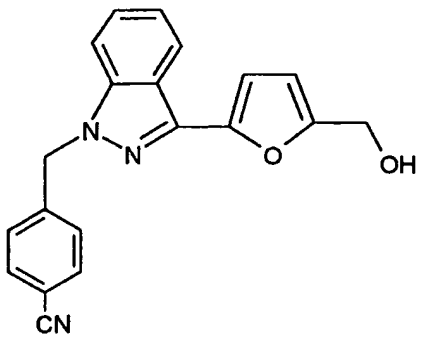
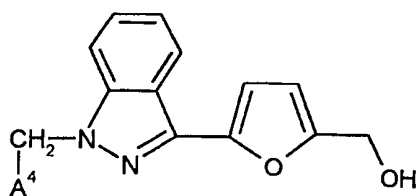
Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> * / Fp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)
IV/162		0,72(T1E1) / 120	65
IV/163		0,43(T4E1) / 173	85
IV/164		Ausbeute: 80 % mp. 87°C	R <sub>f</sub> = 0,46 (H: EE 2:1)

Tabelle IV/1 - Fortsetzung

Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> * / Fp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)
IV/165		Ausbeute: 41,9 % mp. 108°C	R <sub>f</sub> = 0,52 (Tol: EE = 12)
IV/166		Ausbeute: 39,7 % mp. 123°C	R <sub>f</sub> = 0,35 (Tol: EE)
IV/167		Ausbeute: 87 % Öl	R <sub>f</sub> = 0,4 (Tol: EE = 1:1)

**Tabelle IV/2**

Bsp.-Nr.	$\text{A}^4$	Ausbeute (% d. Th.)	Fp°C
IV/168	<p>Chemical structure of <math>\text{A}^4</math> for IV/168: A benzene ring with a methoxy group (<math>\text{OCH}_3</math>) at position 1, a nitro group (<math>\text{NO}_2</math>) at position 4, and a wavy line at position 3.</p>	42	126°C
IV/169	<p>Chemical structure of <math>\text{A}^4</math> for IV/169: A benzene ring with trifluoromethyl groups (<math>\text{CF}_3</math>) at positions 1 and 4, and a wavy line at position 3.</p>	53	
IV/170	<p>Chemical structure of <math>\text{A}^4</math> for IV/170: A benzene ring with a nitro group (<math>\text{O}_2\text{N}</math>) at position 1 and a wavy line at position 3.</p>	17	
IV/171	<p>Chemical structure of <math>\text{A}^4</math> for IV/171: A benzene ring with a fluorine atom (<math>\text{F}</math>) at position 1 and a chlorine atom (<math>\text{Cl}</math>) at position 2, and a wavy line at position 3.</p>	10	



Tabelle IV/2 - Fortsetzung

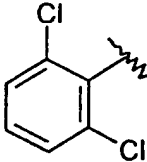
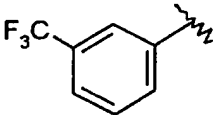
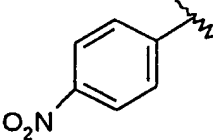
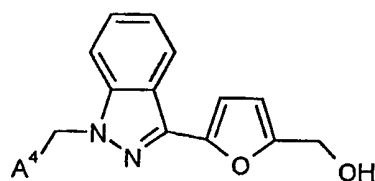
Bsp.-Nr.	A <sup>4</sup>	Ausbeute (% d. Th.)	Fp°C
IV/172		19	
IV/173		8	
IV/174		11	

Tabelle IV/3

Bsp.-Nr.	A <sup>4</sup>	Ausbeute (% d.Th)	Fp°C
IV/175	<p>Chemical structure of a 2-cyano-5-(wavy line)phenyl group.</p>	7	117
IV/176	<p>Chemical structure of a 3-methoxy-5-nitro-2-(wavy line)phenyl group.</p>	8	84
IV/177	<p>Chemical structure of a 1,3-bis(trifluoromethyl)-5-(wavy line)phenyl group.</p>	56	106
IV/178	<p>Chemical structure of a 3-nitro-5-(wavy line)phenyl group.</p>	22	

Tabelle IV/4

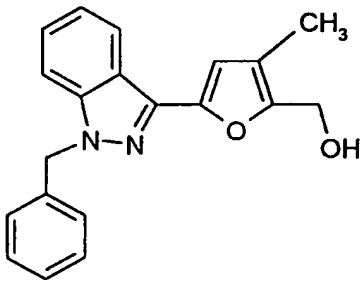
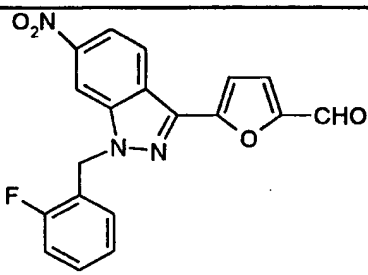
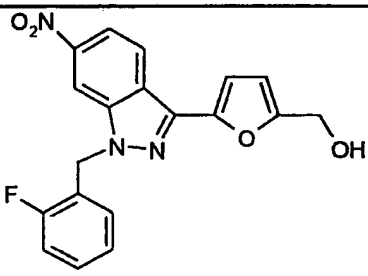
Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	Fp°C / R <sub>f</sub>
IV/179	 <chem>Cc1cc(C2=CN(CCN2Cc3ccccc3)oc(CO)c1</chem>	52	146
IV/180	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc2c(c1)nnc2Cc3cc(F)ccc3c4cc(C=O)oc4</chem>	88	154 R <sub>f</sub> = 0,15 (H: EE 3:1)
IV/181	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc2c(c1)nnc2Cc3cc(F)ccc3c4cc(CO)oc4</chem>	85	155 R <sub>f</sub> = 0,39 (H: EE 1:1)

Tabelle IV/5

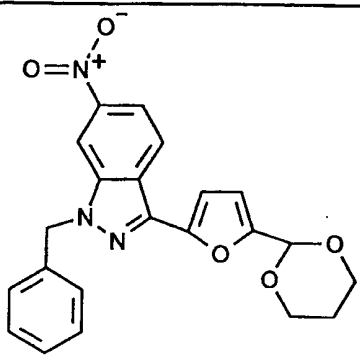
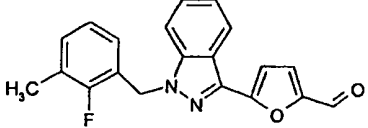
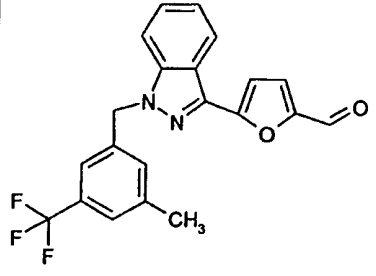
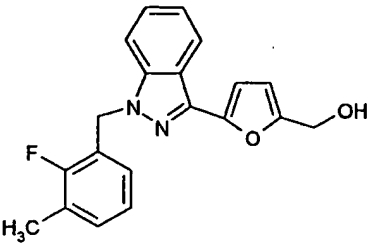
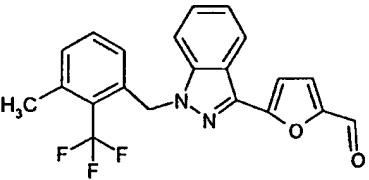
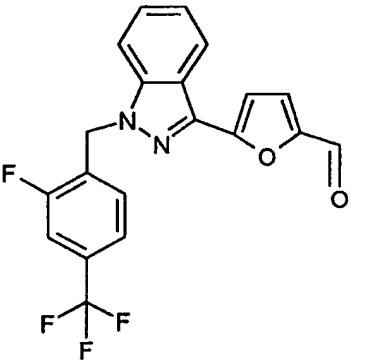
Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute / m.p.	R <sub>f</sub>
IV/182		88 % 183°C	0,24 (Cy:EE 2:1)
IV/183		83 % 109°C	0,25 (H:EE 3:1)
IV/184		67 % 155°C	0,20 (H:EE 3:1)

Tabelle IV/5 - Fortsetzung

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute / m.p.	R <sub>f</sub>
IV/185		86 % 93°C	0,38 (H:EE 1:1)
IV/186		52 % 90°C	0,40 (H:EE 3:1)
IV/187		19 % ~95°C	0,32 (H:EE 3:1)

**Tabelle IV/5** - Fortsetzung

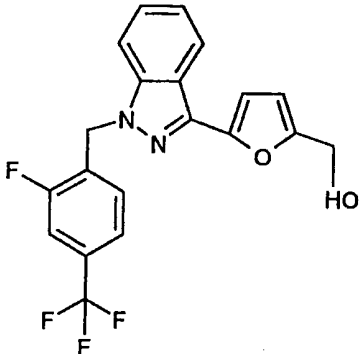
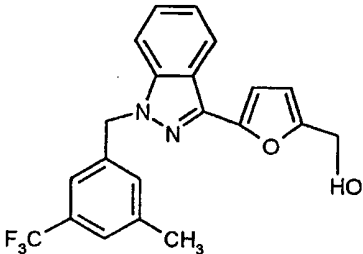
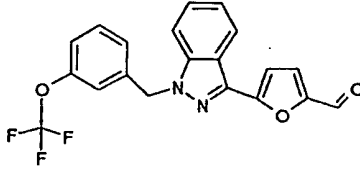
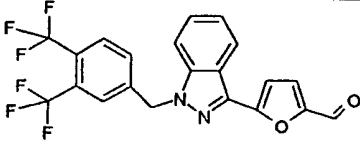
Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute / m.p.	R <sub>f</sub>
IV/188		21 % 109°C	0,16 (H:EE 3:1)
IV/189		58 % 150°C	0,11 (H:EE 3:1)
IV/190		27 % 72°C	0,51 (H:EE 1:1)
IV/191		34 % 171°C	0,52 (H:EE 1:1)

Tabelle IV/5 - Fortsetzung

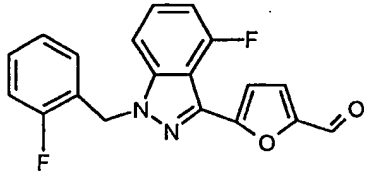
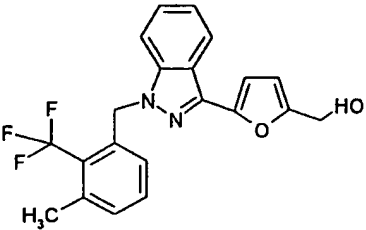
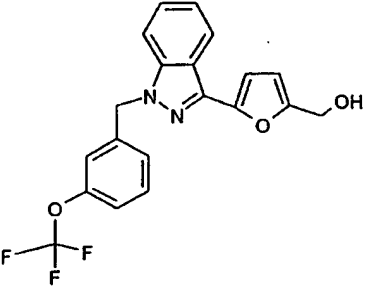
Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute / m.p.	R <sub>f</sub>
IV/192		89 % 130°C	0,55 (H:EE 1:1)
IV/193		~100 % -	0,38 (H:EE 1:1)
IV/194		67 % -	0,37 (H:EE 1:1)

Tabelle IV/5 - Fortsetzung

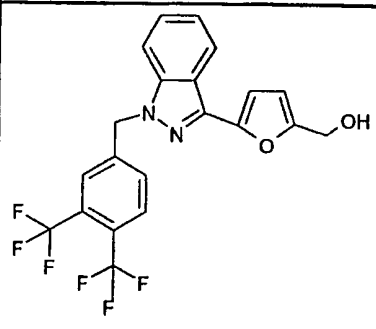
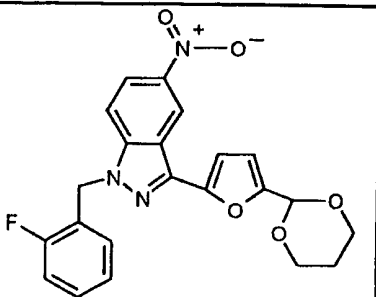
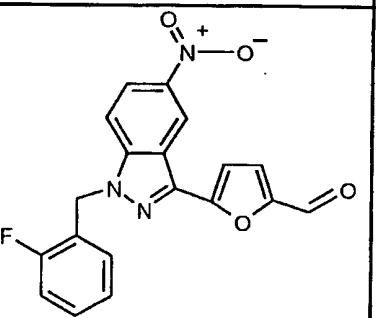
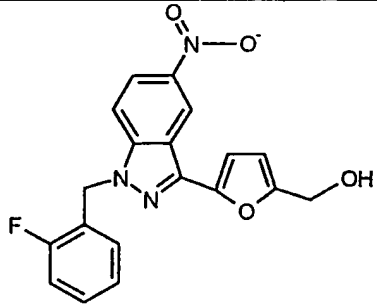
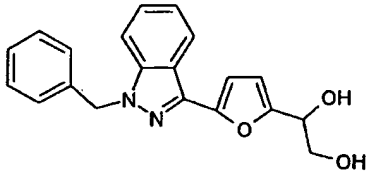
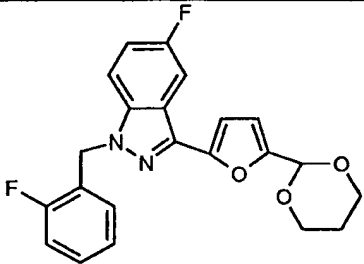
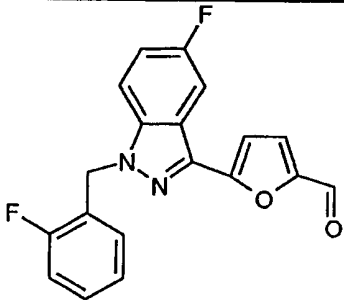
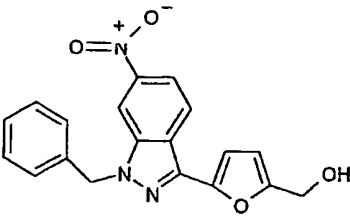
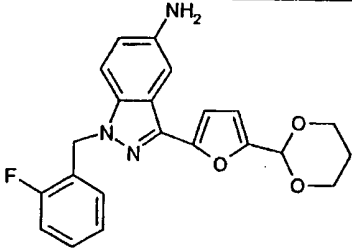
Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute / m.p.	R <sub>f</sub>
IV/195		93 % 111°C	0,35 (H:EE 1:1)
IV/196		66 % 175°C	0,45 (H:EE 1:1)
IV/197		93 % 181°C	0,55 (H:EE 1:1)



Tabelle IV/5 - Fortsetzung

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute / m.p.	R <sub>f</sub>
IV/198		57 % 150°C	0,33 (H:EE 1:1)
IV/199		79 % -	0,16 (Cy:EE 1:1)
IV/200		89 % 126°C	0,16 (H:EE 3:1)

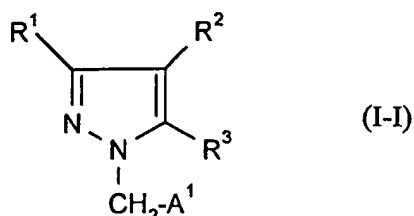
**Tabelle IV/5** - Fortsetzung

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute / m.p.	R <sub>f</sub>
IV/201		89 % 131°C	0,61 (H:EE 1:1)
IV/202		76 % 152°C	0,39 (H:EE 1:1)
IV/203		45 % 158°C	0,14 (H:EE 1:1)

\*    EE    =    Essigester  
       H    =    Hexan  
       P    =    Petrolether  
       T    =    Toluol

Patentansprüche

1. Heterocyclymethyl-substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I-I),



5 in welcher

10  $R^1$  für einen 5- gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit 1 Heteroatom aus der Reihe S, N und/oder O oder für Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Mercaptyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-OR^4$  substituiert sein kann,

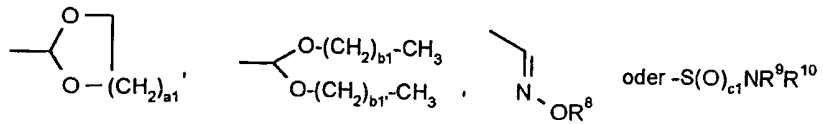
worin

20  $R^4$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-SiR^5R^6R^7$  bedeutet,

worin

25  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder durch einen Rest der Formel



substituiert sind, worin

5

$b1$  und  $b1'$  gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

$a1$  eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

$R^8$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$c1$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

10

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das

15

seinerseits durch Halogen substituiert sein kann oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist oder

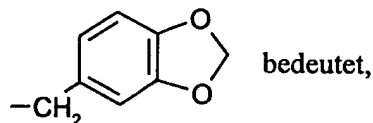
Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten oder

20

$R^9$  und  $R^{10}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest  $-NR^{11}$  enthalten kann,

worin

$R^{11}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



5

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

10

$R^2$  und  $R^3$  unter Einbezug der Doppelbindung einen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit einem Heteroatom aus der Reihe S, N und/oder O oder einen Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, wobei das Alkyl seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

20

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -  $S(O)_{c_1}NR^9R^{10}$  substituiert sind, worin  $c_1$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung von  $c_1$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

25

$A^1$  für einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder

30

verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d1}-NR^{12}R^{13}$  substituiert ist,

5                    worin

$d1$        eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10                und deren isomere Formen, Salze und deren N-Oxide.

2.       Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I-I)

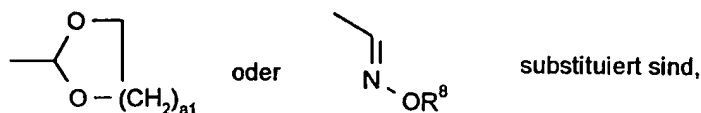
in welcher

15                 $R^1$        für Furyl, Pyrrolyl, Thienyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder  
20                verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-OR^4$  substituiert sein kann,

worin

25                 $R^4$        geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder durch einen Rest der Formel



worin

a1 eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

5 R<sup>8</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unter Einbezug der Doppelbindung einen Furyl-, Thienyl- oder Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20 A<sup>1</sup> für Tetrahydropyranyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuranlyl, Pyrazinyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d1}-NR^{12}R^{13}$

substituiert sind,

worin

d1 eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5  $R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

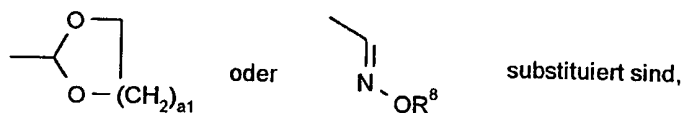
und deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I-I),

in welcher

10  $R^1$  für Furyl, Pyreryl, Thienyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch  
15 Hydroxy, Carboxyl, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch einen Rest der Formel



20

worin

a1 eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

$R^8$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,



5 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unter Einbezug der Doppelbindung einen Furyl-, Thienyl- oder Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 A<sup>1</sup> für Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Thienyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20 und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d1}-NR^{12}R^{13}$  substituiert sind,

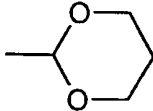
worin

25 d1 eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

30 4. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I-I), in welcher

$R^1$  für Furyl steht, das gegebenenfalls durch Formyl oder durch den Rest der Formel  $-CH_2-OH$  oder  substituiert ist,

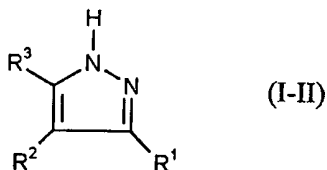
$R^2$  und  $R^3$  unter Einbezug der Doppelbindung einen durch Phenyl, Fluor oder Nitro substituierten Phenylring bilden,

- 5  $A^1$  für Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Tetrahydrofuranlyl oder Tetrahydropyranlyl steht, die gegebenenfalls durch Chlor, Brom, Methoxy, Methoxycarbonyl oder Carboxyl substituiert sind

und deren Salze, isomere Formen und N-Oxide.

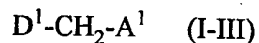
- 10 5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I-I), dadurch gekennzeichnet, daß man

[A1] Verbindungen der allgemeinen Formel (I-II)



in welcher

- 15  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I-III)



in welcher

$A^1$  die oben angegebene Bedeutung hat

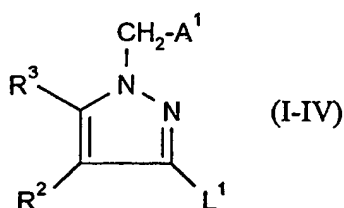
und

D<sup>1</sup> für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

5 oder

[B1] Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV)



in welcher

A<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

10 und

L<sup>1</sup> für einen Rest der Formel -SnR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, ZnR<sup>17</sup>, Iod oder Triflat steht,

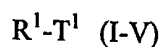
worin

15 R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

R<sup>17</sup> Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I-V)



in welcher

$R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat

und

5 im Fall  $L^1 = SnR^{14}R^{15}R^{16}$  oder  $ZnR^{17}$

$T^1$  für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

im Fall  $L^1 = \text{Jod oder Triflat}$

10  $T^1$  für einen Rest der Formel  $SnR^{14'}R^{15'}R^{16'}$ ,  $ZnR^{17'}$  oder  $BR^{18}R^{19}$  steht,

worin

$R^{14'}$ ,  $R^{15'}$ ,  $R^{16'}$  und  $R^{17'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  und  $R^{17}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

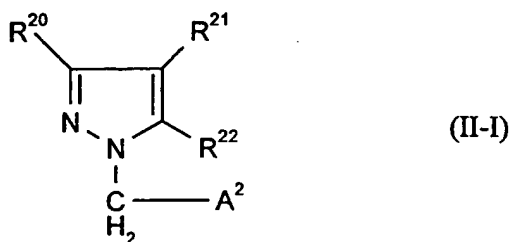
15  $R^{18}$  und  $R^{19}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder  
20 gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt,

und im Fall der Reste  $-S(O)_{c1}NR^9R^{10}$  und  $-S(O)_{c1}NR^9R^{10'}$  ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I-I) zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt und abschließend die Aminkomponente einsetzt

und gegebenenfalls die unter  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und/oder  $A^1$  aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

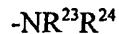
- 5      6.    Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I-I) gemäß Anspruch 1.
7.    Arzneizubereitungen enthaltend eine Kombination aus mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I-I) gemäß Anspruch 1 und mindestens einem organischen Nitrat oder einem NO-Donator.
- 10    8.    Arzneizubereitungen enthaltend eine Kombination aus mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I-I) gemäß Anspruch 1 und Verbindungen die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.
- 15    9.    Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
- 20    10.    Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas.
- 20    11.    1-Heterocycl-methyl-substituierte Pyrazole der allgemeinen Formel (II-I),



in welcher

$R^{20}$  für einen 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3

5 Stickstoffatomen steht, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Mercaptyl geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl und/oder durch eine Gruppe der Formel



substituiert ist,

worin

10  $\text{R}^{23}$  und  $\text{R}^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

20  $\text{R}^{23}$  und  $\text{R}^{24}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel  $-\text{NR}^{25}$  enthalten kann, worin

25  $\text{R}^{25}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl,

Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-OR^{26}$  substituiert sein kann,

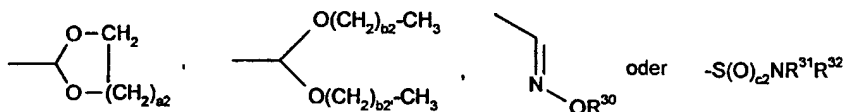
worin

- 5  $R^{26}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-SiR^{27}R^{28}R^{29}$  bedeutet,

worin

- 10  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



- 15 substituiert ist, worin

$b2$  und  $b2'$  gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

$a2$  eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

- 20  $R^{30}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$c2$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

$R^{31}$  und  $R^{32}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu

5

10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten oder

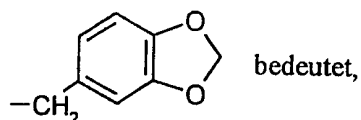
10

$R^{31}$  und  $R^{32}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest  $-NR^{33}$  enthalten kann,

worin

15

$R^{33}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



20

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

25

$R^{21}$  und  $R^{22}$  unter Einbezug der Doppelbindung einen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit einem Heteroatom aus der Reihe S, N und/oder O oder einen Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoff-



5 atomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder gegebenenfalls durch eine 1Gruppe der Formel  $-S(O)_{c_2}NR^{31}R^{32}$  substituiert sind, worin  $c_2$ ,  $R^{31}$  und  $R^{32}$  die oben angegebene Bedeutung von  $c_2$ ,  $R^{31}$  und  $R^{32}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10  $A^2$  für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d_2}NR^{34}R^{35}$  substituiert ist,

worin

$d_2$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

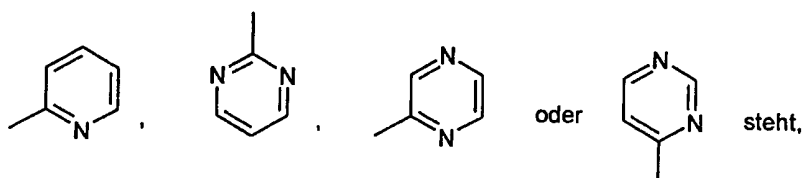
25  $R^{34}$  und  $R^{35}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

12. Verbindungen nach Anspruch 11 der allgemeinen Formel (II-I),

in welcher

$R^{20}$  für einen Rest der Formel



5

die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{23}R^{24}$  substituiert sind,

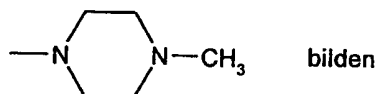
10

worin

$R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

15

$R^{23}$  und  $R^{24}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinring oder einen Rest der Formel



20

und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Fluor, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-OR^{26}$  substituiert sein kann,

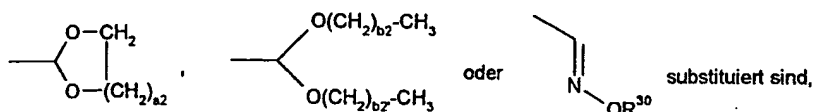
25

worin

$R^{26}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

5



worin

$b_2$  und  $b_2'$  gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

$a_2$  eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

10

$R^{30}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

$R^{21}$  und  $R^{22}$  unter Einbezug der Doppelbindung einen Furyl-, Thienyl- oder Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

$A^2$  für Phenyl oder für Tetrahydropyranyl, Furyl, Tetrahydrofuranyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyl-oxyacyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils

25

5

bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d2}-NR^{34}R^{35}$  substituiert sind,

worin

10

$d2$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^{34}$  und  $R^{35}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

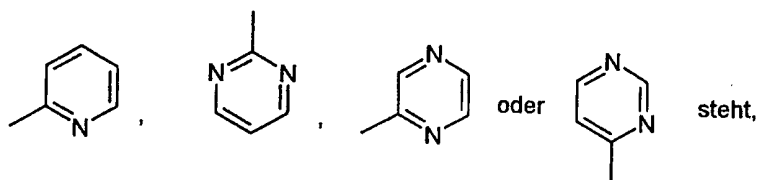
deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

15

13. Verbindungen nach Anspruch 11 der allgemeinen Formel (II-I),

in welcher

$R^{20}$  für einen Rest der Formel



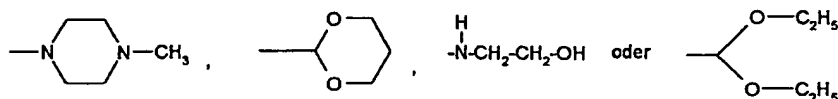
20

wobei die Ringsysteme, gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Methylamino, Amino, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Azido oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy,

Carboxyl, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

5



substituiert sind

10

$R^{21}$  und  $R^{22}$  unter Einbezug der Doppelbindung einen Furyl-, Thienyl- oder Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

20

$A^2$  für Phenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylthioacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d2}-NR^{34}R^{35}$  substituiert sind,

worin

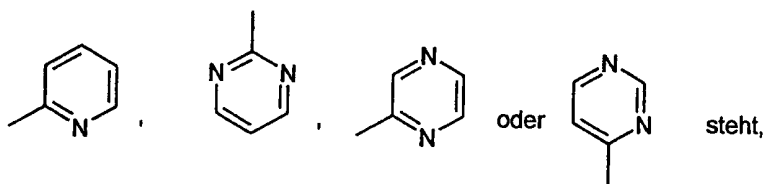
d2 eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5  $R^{34}$  und  $R^{35}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

deren isomere Formen, Salze und N-Oxide.

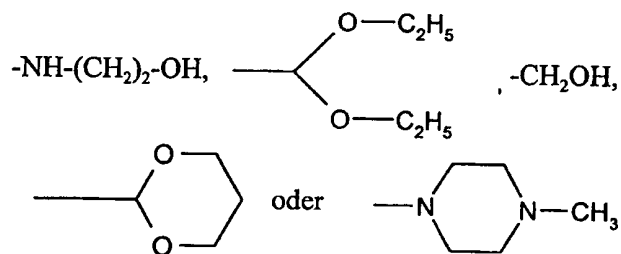
14. Verbindungen nach Anspruch 11 der allgemeinen Formel (II-I), in welcher

$R^{20}$  für einen Rest der Formel



10

wobei die oben aufgeführten heterocyclischen Ringsysteme, gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Fluor, Formyl, Amino, Cyano, Methoxy, Methoxycarbonyl, Methylamino, Chlor oder durch einen Rest der Formel



15

substituiert sind,

$R^{21}$  und  $R^{22}$  unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring bilden und

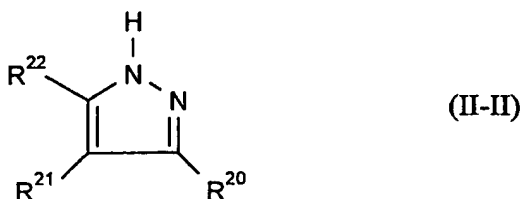
$A^2$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Cyano

substituiert ist

und deren isomere Formen, Salze und N-Oxide.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II-I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 5 [A2] Verbindungen der allgemeinen Formel (II-II)



in welcher

$R^{20}$ ,  $R^{21}$  und  $R^{22}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II-III)

- 10  $D^2-CH_2-A^2$  (II-III)

in welcher

$A^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

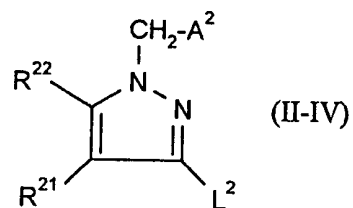
und

$D^2$  für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

- 15 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

- [B2] Verbindungen der allgemeinen Formel (II-IV)



in welcher

$A^2$ ,  $R^{21}$  und  $R^{22}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

und

5  $L^2$  für einen Rest der Formel  $-\text{SnR}^{36}\text{R}^{37}\text{R}^{38}$ ,  $\text{ZnR}^{39}$ , Iod oder Triflat steht,

worin

10  $R^{36}$ ,  $R^{37}$  und  $R^{38}$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

$R^{39}$  Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II-V)



15 in welcher

$R^{20}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

und

im Fall  $L^2 = \text{SnR}^{17}\text{R}^{18}\text{R}^{19}$  oder  $\text{ZnR}^{20}$



$T^2$  für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

im Fall  $L^2$  = Jod oder Triflat

5  $T^2$  für einen Rest der Formel  $SnR^{36'}R^{37'}R^{38'}$ ,  $ZnR^{39'}$  oder  $BR^{40'}R^{41'}$  steht,

worin

$R^{36'}$ ,  $R^{37'}$ ,  $R^{38'}$  und  $R^{39'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  und  $R^{39}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10  $R^{40}$  und  $R^{41}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder  
15 gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

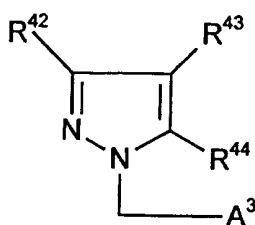
in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt,

und im Fall der Reste  $-S(O)_{\epsilon_2}NR^{31'}R^{32'}$  und  $-S(O)_{\epsilon_2}NR^{31''}R^{32''}$  ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (II-I) zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt und abschließend die Aminkomponente  
20 einsetzt,

und gegebenenfalls die unter  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  und/oder  $A^2$  aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

25 16. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (II-I) gemäß Anspruch 11.

17. Arzneizubereitungen enthaltend eine Kombination aus mindestens einer Verbindung aus der allgemeinen Formel (II-I) gemäß Anspruch 11 und mindestens einem organischen Nitrat oder einem NO-Donator.
- 5 18. Arzneizubereitungen enthaltend eine Kombination aus mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (II-I) gemäß Anspruch 11 und Verbindungen die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.
- 10 19. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II-I) gemäß Anspruch 11 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
20. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II-I) gemäß Anspruch 11 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas.
- 15 21. 3-Heterocyclyl-substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (III-I)



(III-I),

in welcher

- 20 R<sup>42</sup> für einen gesättigten 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder für einen 5-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 2 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die auch über ein Stickstoffatom gebunden sein können, und die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Phenyl, Mercaptyl, Carboxyl, Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit
- 25 jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl

5 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR<sup>45</sup> substituiert sein kann,

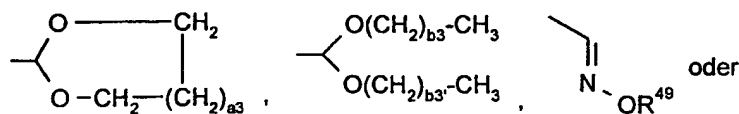
worin

10 R<sup>45</sup> geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>R<sup>48</sup> bedeutet,

worin

R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup> und R<sup>48</sup> gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15 und/oder durch einen Rest der Formel



-S(O)<sub>c3</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup> substituiert sein können,

worin

a3, b3 und b3' eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

20 R<sup>49</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c3 eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

R<sup>50</sup> und R<sup>51</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlen-

stoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann oder

5

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten oder

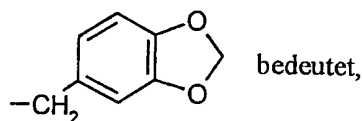
10

$R^{50}$  und  $R^{51}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest  $-NR^{52}$  enthalten kann,

worin

$R^{52}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

15



oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

20

$R^{43}$  und  $R^{44}$  unter Einbezug der Doppelbindung einen 5- gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit 1 Heteroatom aus der Reihe N, S und/oder O oder einen Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder

25

Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5 und/oder die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-S(O)_{c3}NR^{50}R^{51}$  substituiert sind, worin  $c3$ ,  $R^{50}$  und  $R^{51}$  die oben angegebene Bedeutung von  $c3$ ,  $R^{50}$  und  $R^{51}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10  $A^3$  für einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d3}-NR^{53}R^{54}$  substituiert ist,

20 worin

$d3$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^{53}$  und  $R^{54}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25 und deren isomere Formen und Salze.

22. Verbindungen nach Anspruch 21 der allgemeinen Formel (III-I),

in welcher

5  $R^{42}$  für Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyranyl oder Morpholinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Trifluormethyl, Phenyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-OR^{45}$  substituiert sein kann,

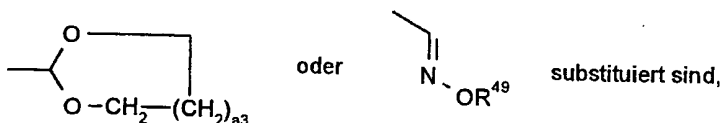
worin

15  $R^{45}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-SiR^{46}R^{47}R^{48}$  bedeutet,

worin

20  $R^{46}$ ,  $R^{47}$  und  $R^{48}$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder durch einen Rest der Formel



worin

$a_3$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

25  $R^{49}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> unter Einbezug der Doppelbindung einen Furyl-, Thienyl- oder Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit  
10 jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 A<sup>3</sup> für Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuran, Thienyl, Pyrimidyl, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils  
20 bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d3}-NR^{53}R^{54}$  substituiert sind,

worin

25 d<sub>3</sub> eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>53</sup> und R<sup>54</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

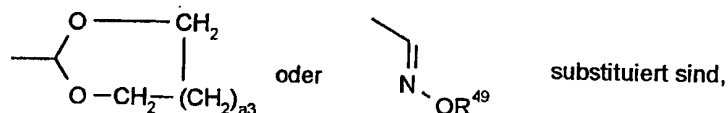
und deren isomere Formen und Salze.

30 23. Verbindungen nach Anspruch 21 der allgemeinen Formel (III-I),

in welcher

5  $R^{42}$  für Imidazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl oder Thiazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Trifluormethyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Carboxyl, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit  
10 jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch den Rest der Formel  $-O-CO-CH_3$  substituiert sein kann,

und/oder durch einen Rest der Formel



worin

15  $a_3$  eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

$R^{49}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

20  $R^{43}$  und  $R^{44}$  unter Einbezug der Doppelbindung einen Furyl-, Thienyl- oder Phenylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder  
25 Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

$A^3$  für Tetrahydropyranyl, Phenyl, Thienyl oder Pyridyl steht, die

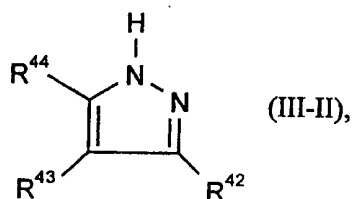


- 5 gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyl-oxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluor-methyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 10 und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_{d3}-NR^{53}R^{54}$  sub-stituiert sind,
- worin
- $d3$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- 15  $R^{53}$  und  $R^{54}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- und deren isomere Formen und Salze.
24. Verbindungen nach Anspruch 21 der allgemeinen Formel (III-I),
- in welcher
- 20  $R^{42}$  für Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl oder Oxadiazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Ethoxycarbonyl, Phenyl oder durch Methyl oder Ethyl substituiert sind, wobei die Alkylreste ihrerseits durch Hydroxy, Chlor, Ethoxycarbonyl, Oxycarbonylmethyl oder Methoxy substituiert sein
- 25 können,
- $R^{43}$  und  $R^{44}$  gemeinsam unter Änderung der Doppelbindung für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Nitro substituiert ist,

A<sup>3</sup> für Phenyl oder Fluor substituiertes Phenyl oder Pyrimidyl steht,  
und deren Isomere und Salze.

25. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 21 der  
allgemeinen Formel (III-I), dadurch gekennzeichnet, daß man

5 [A3] Verbindungen der allgemeinen Formel (III-II)



in welcher

R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III-III)

10 D<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-A<sup>3</sup> (III-III),

in welcher

A<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

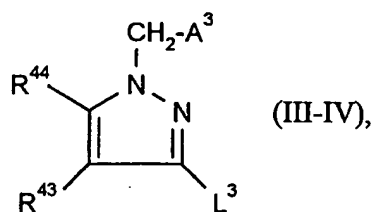
und

D<sup>3</sup> für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

15 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

[B3] Verbindungen der allgemeinen Formel (III-IV)



in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

und

5  $L^3$  für einen Rest der Formel  $-\text{SnR}^{55}\text{R}^{56}\text{R}^{57}$ ,  $\text{ZnR}^{58}$ , Iod, Brom oder Triflat steht,

worin

10  $R^{55}$ ,  $R^{56}$  und  $R^{57}$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

$R^{58}$  Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III-V)



15 in welcher

$R^{42}$  die oben angegebene Bedeutung hat

und

im Fall  $L^3 = \text{SnR}^{55}\text{R}^{56}\text{R}^{57}$  oder  $\text{ZnR}^{58}$

$T^3$  für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,  
und

im Fall  $L^3$  = Jod, Brom oder Triflat

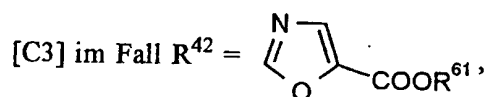
5  $T^3$  für einen Rest der Formel  $SnR^{55'}R^{56'}R^{57'}$ ,  $ZnR^{58'}$  oder  $BR^{59}R^{60}$  steht,

worin

$R^{55'}$ ,  $R^{56'}$ ,  $R^{57'}$  und  $R^{58'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{55}$ ,  $R^{56}$ ,  $R^{57}$  und  $R^{58}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10  $R^{59}$  und  $R^{60}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

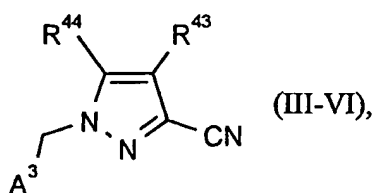
15 in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt,  
oder



in welchen

20  $R^{61}$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

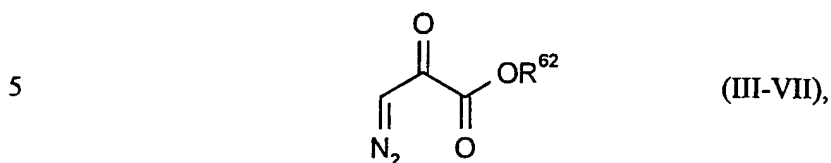
Verbindungen der allgemeinen Formel (III-VI)



in welcher

A<sup>3</sup>, R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

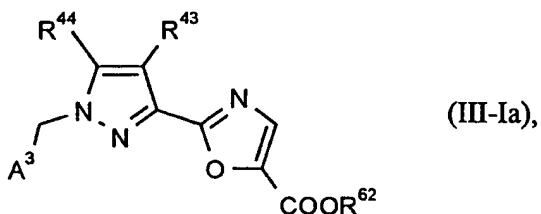
mit Diazoverbindungen der allgemeinen Formel (III-VII)



in welcher

R<sup>62</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

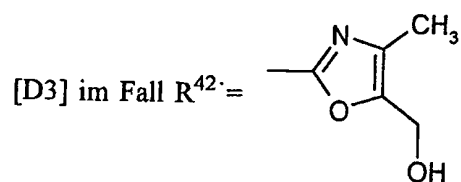
10 in Gegenwart von Kupfersalzen oder Rhodiumsalzen zu Verbindungen der allgemeinen Formel (III-Ia)



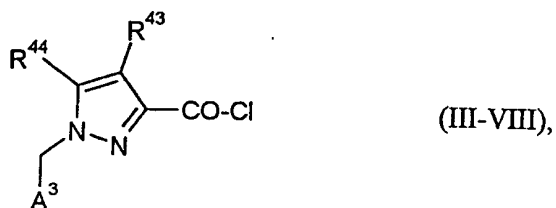
in welcher

A<sup>3</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup> und R<sup>62</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,



Verbindungen der allgemeinen Formel (III-VIII)

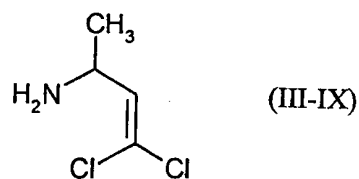


in welcher

5

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

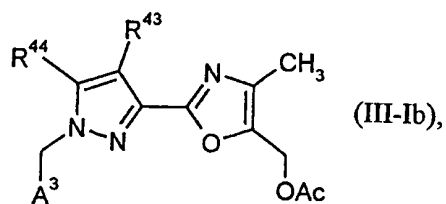
entweder direkt durch Umsetzung mit der Verbindung der Formel (III-IX)



in dem System  $\text{NaOCO-CH}_3/\text{N-Methylpyrrolidin}$

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-Ib)

10



in welcher

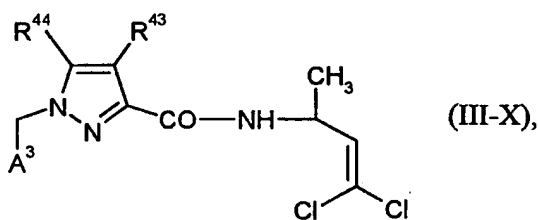
$R^{43}$ ,  $R^{44}$  und  $A^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und anschließend durch Einwirkung von Kaliumhydroxid in Methanol die Acetylgruppe abspaltet,

5 oder

zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (III-VIII) mit der Verbindung der Formel (III-IX) die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-X)



10 in welcher

$R^{43}$ ,  $R^{44}$  und  $A^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

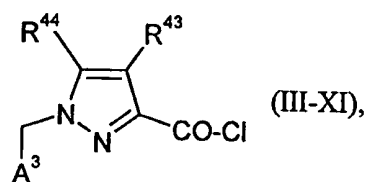
herstellt,

und in einem weiteren Schritt durch Einwirkung von Kaliumhydroxid die Hydroxymethylverbindungen herstellt,

15 und gegebenenfalls durch eine Alkylierung nach üblichen Methoden in die entsprechende Alkoxyverbindungen überführt,

oder

[E3] Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XI)



in welcher

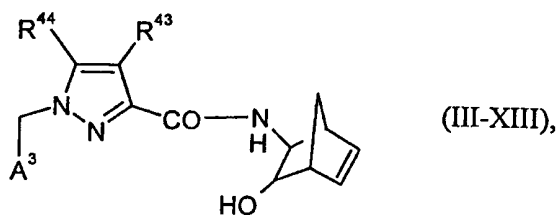
$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

durch Umsetzung mit der Verbindung der Formel (III-XII)

5



die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XIII)



in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

10

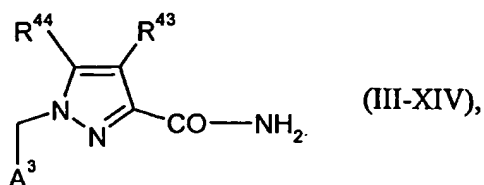
herstellt,

und anschließend im Sinne einer Retro-Diels-Alderreaktion umsetzt

oder

[F3] Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XIV)





in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XV)

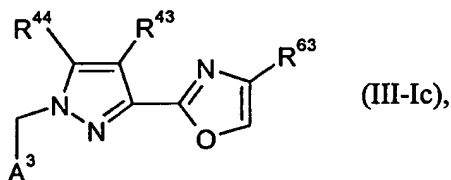


in welcher

$R^{63}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

in inerten Lösemitteln zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (III-Ic)

10



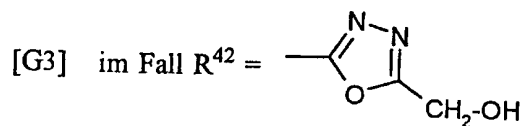
in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  und  $R^{63}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

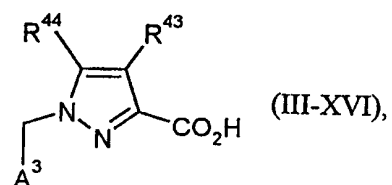
umsetzt,

15 und im Fall der Ester ( $R^{63} = CO_2-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ ), eine Reduktion nach üblichen Methoden zu den entsprechenden Hydroxymethylverbindungen durchführt,

oder



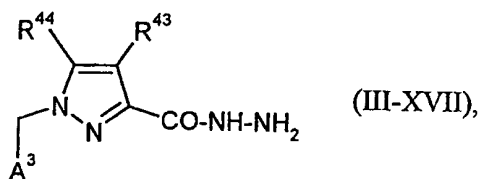
Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III-XVI)



5 in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Hydrazinhydrat zunächst in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XVII)



10 in welcher

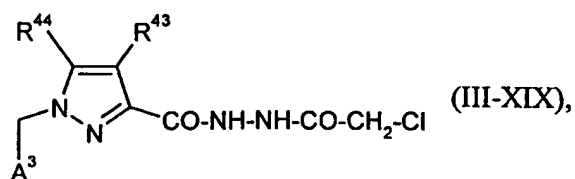
$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

in einem weiteren Schritt mit der Verbindung der Formel (III-XVIII)



die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XIX)



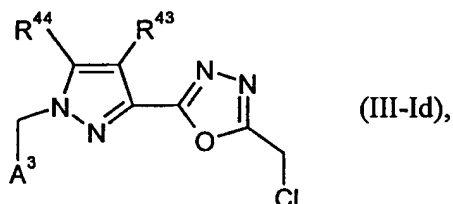
in welcher

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

5

herstellt,

anschließend unter Einwirkung von Phosphoroxyltrichlorid eine Cyclisierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (III-Id)



in welcher

10

$A^3$ ,  $R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

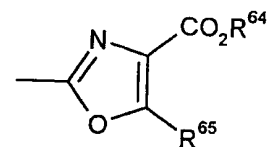
durchführt,

und wie oben bereits beschrieben über die Stufe der entsprechenden  $-CH_2-O-CO-CH_3$  substituierten Verbindungen die  $-CH_2-OH$  substituierten Verbindungen herstellt,

15

oder

[H3] im Fall, daß  $R^{42}$  für einen Rest der Formel



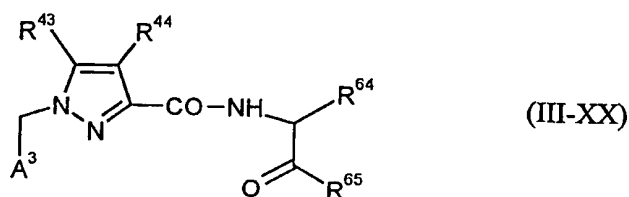
steht,

worin

5

$R^{64}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und

$R^{65}$  den Bedeutungsumfang der oben unter dem heterocyclischen Rest  $R^{42}$  aufgeführten Untersubstituenten umfaßt Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XX)



10

in welcher

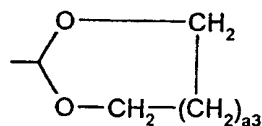
$A^3$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{64}$  und  $R^{65}$  die oben angegebene Bedeutung haben

im System  $PPh_3/J_2$  in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise mit Triethylamin umgesetzt

oder

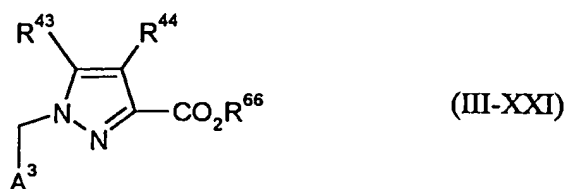
15

[I3] im Fall, daß  $R^{45}$  für die Gruppe der Formel



steht, worin  $a_3$  die oben angegebene Bedeutung hat

Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXI)



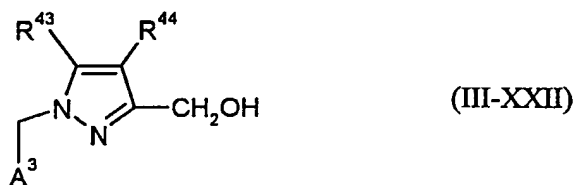
in welcher

A<sup>3</sup>, R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

R<sup>66</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>64</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

5

entweder zunächst durch Reduktion nach üblichen Methoden in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXII)

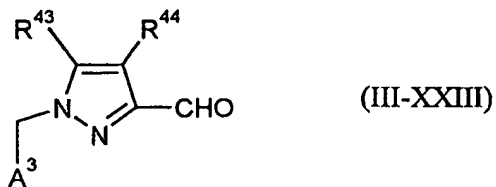


in welcher

10

A<sup>3</sup>, R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und anschließend durch Oxidation die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXIII)



in welcher

15

A<sup>3</sup>, R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

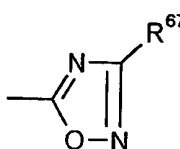
herstellt oder

direkt die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXI) durch Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXIII) überführt

5

und abschließend mit 1,2- oder 1,3-Dihydroxyverbindungen nach klassischen Methoden umgesetzt

oder

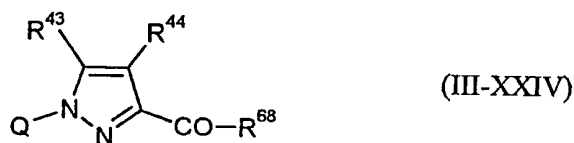
[J3] im Fall, daß  $R^{42}$  für den Rest der Formel  steht,

worin

10

$R^{67}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{65}$  und mit dieser gleich oder verschieden ist,

entweder Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXIV)



in welcher

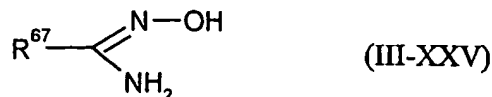
$R^{43}$  und  $R^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben und

15

Q für Wasserstoff oder für den  $-CH_2-A^3$ -Rest steht und

$R^{68}$  für Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise für Chlor, Methoxy oder Ethoxy steht

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXV)

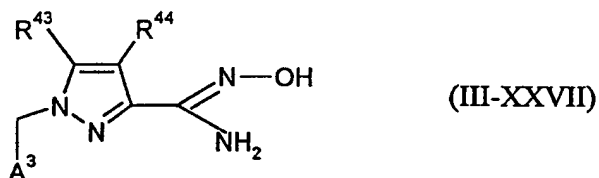


in welcher

$\text{R}^{67}$  die oben angegebene Bedeutung hat

5 gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt und im Fall  $\text{Q} = \text{H}$  anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel  $\text{A}^3\text{-CH}_2\text{-Br}$  (III-XXVI), in welcher A die oben angegebene Bedeutung hat umgesetzt oder

Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXVII)



in welcher

10  $\text{A}^3$ ,  $\text{R}^{43}$  und  $\text{R}^{44}$  die oben angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III-XXVIII)



in welcher

15  $\text{R}^{67'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^{67}$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist

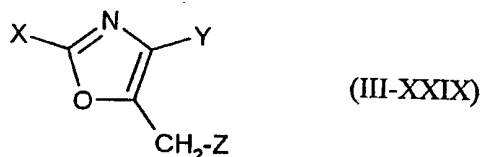
und

$\text{R}^{68'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^{68}$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt.

und im Fall der Reste  $-S(O)_{\epsilon_3}NR^{50}R^{51}$  und  $-S(O)_{\epsilon_3}NR^{50'}R^{51'}$  ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (III-I) zunächst eine Umsetzung mit Thionylchlorid und abschließend mit der Aminkomponente durchführt,

5 und gegebenenfalls die unter  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  und/oder  $A^3$  aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

10 26. Verfahren zur Herstellung von Oxazolyverbindungen der allgemeinen Formel (III-XXIX)



in der

15 X und Y gleich oder verschieden und für gegebenenfalls substituierte aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische, aromatische und heterocyclische Reste, einschließlich gesättigter, ungesättigter oder aromatischer heteromono- oder heteropolycyclischer Reste, Carboxyl, Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Cyano oder für Wasserstoff stehen können,

20 worin die aromatischen und heterocyclischen Reste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Formyl, Acyl, Carboxyl, Hydroxy, Alkoxy, Aroxy, Acyloxy, gegebenenfalls alkylsubstituiertem Amino, Acylamino, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl, Nitro, Cyano, Phenyl, und

25 Alkyl, das durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:



Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxy, Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl,

sowie Heterocyclyl und Phenyl, die durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können, ausgewählt aus:

5

Amino, Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl, gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl substituiertem Alkyl,

10

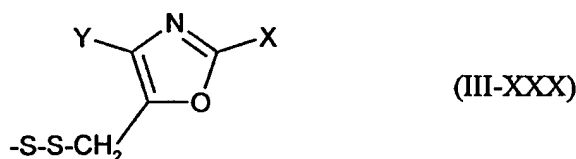
und worin die aliphatischen, cycloaliphatischen und araliphatischen Reste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Hydroxy, Alkoxy, Aroxy, Acyloxy, alkylsubstituiertem Amino, Acylamino, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl und Acyl,

15

Z ausgewählt wird aus der Gruppe, die besteht aus:

Hydroxy, Alkoxy, gegebenenfalls alkyl- und/oder halogensubstituiertem Arylalkoxy, gegebenenfalls alkyl- und/oder halogensubstituiertes Aroxy, Aroyloxy, Acyloxy, Alkylthio, gegebenenfalls alkyl- und/oder halogensubstituiertes Arylthio, Diacylimido oder einer Gruppe der Formel (III-XXX)

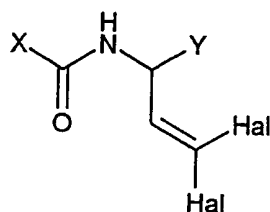
20



in der Y und X die oben angegebene Bedeutung besitzen,

25

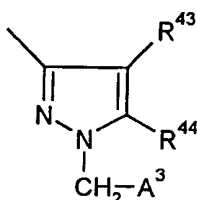
dadurch gekennzeichnet, daß Amide der Formel (III-XXXI)



(III-XXXI)

- 5 in der Y und X die oben angegebene Bedeutung besitzen und Hal für Chlor oder Brom steht, mit Verbindungen der Formel  $M1^+Z^-$  oder  $M2^{2+}(Z^-)_2$  umgesetzt werden, in denen M1 ein Alkalimetall ist, M2 ein Erdalkalimetall ist und Z wie oben definiert ist.

27. Verfahren nach Anspruch 26 zur Herstellung von Oxazolyilverbindungen, in denen X in der obigen allgemeinen Formel (III-XXIX)



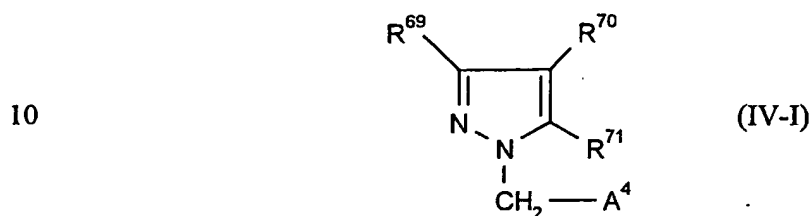
- 10 ist, worin  $R^{43}$ ,  $R^{44}$  und  $A^3$  wie in Anspruch 21 definiert sind und Y Alkyl oder gegebenenfalls alkyl- oder halogensubstituiertes Phenyl ist.

28. Verfahren nach Anspruch 26 oder 27, worin die Umsetzung in Lösungsmitteln bei Temperaturen von etwa 20°C bis 200°C ausgeführt wird.
- 15 29. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (III-I) gemäß Anspruch 21.
30. Arzneizubereitungen enthaltend eine Kombination aus mindestens einer Verbindung aus der allgemeinen Formel (III-I) gemäß Anspruch 21 und mindestens einem organischen Nitrat oder einem NO-Donator.
- 20 31. Arzneizubereitungen enthaltend eine Kombination aus mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (III-I) gemäß Anspruch 21 und Verbindungen die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.

32. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (III-I) gemäß Anspruch 21 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

5 33. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (III-I) gemäß Anspruch 21 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas.

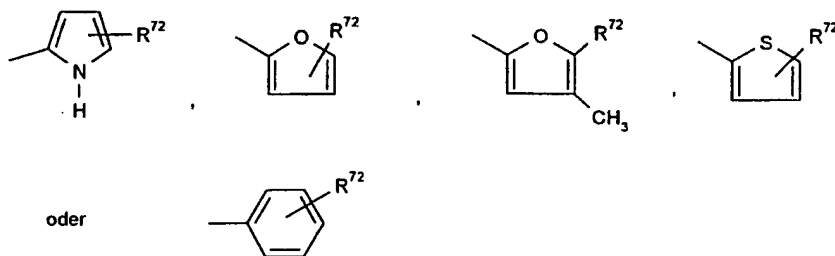
34. 1-Benzyl-3-(substituierte heteroaryl)-kondensierte Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (IV-I),



in welcher

15  $A^4$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Azido, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

$R^{69}$  für einen Rest der Formel



steht,

worin

5

$R^{72}$  einen Rest der Formel  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das 1- bis 2-fach durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

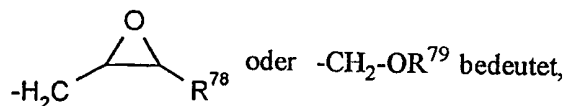
10

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Amino, Azido oder durch einen Rest der Formel  $-\text{OR}^{73}$  substituiert ist,

worin

15

$R^{73}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-\text{SiR}^{74}\text{R}^{75}\text{R}^{76}$ ,



worin

20

$R^{74}$ ,  $R^{75}$  und  $R^{76}$  gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

$R^{78}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

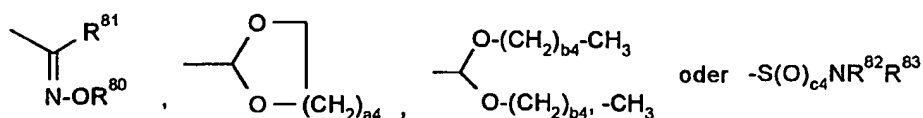
25

$R^{79}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Al-

kyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

$R^{72}$  eine Gruppe der Formel



5

bedeutet, worin

$R^{80}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^{81}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

und

$a_4$  eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

$b_4$  und  $b_{4'}$  gleich oder verschieden sind, eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

$c_4$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

15

$R^{82}$  und  $R^{83}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits

20

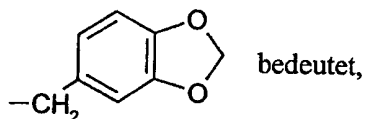
durch Halogen substituiert sein kann oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten oder

$R^{82}$  und  $R^{83}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest  $-NR^{84}$  enthalten kann,

worin

$R^{84}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

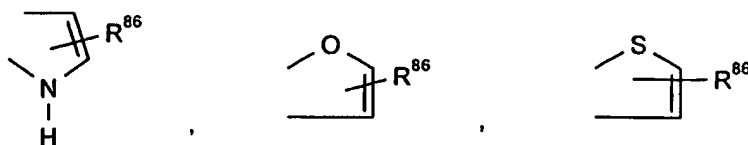
oder

$R^{72}$  eine Gruppe der Formel  $-CH_2-OR^{85}$  bedeutet,

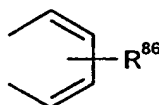
worin

$R^{85}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^{70}$  und  $R^{71}$  gemeinsam einen Rest der Formel



oder



bilden,

worin

- 5  $R^{86}$  Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Amino, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-S(O)_{c4}NR^{82'}R^{83'}$  bedeutet, worin  $c4'$ ,  $R^{82'}$  und  $R^{83'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $c4$ ,  $R^{82}$  und  $R^{83}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

- 10 und deren isomere Formen und Salze,

- 15 mit der Maßgabe, daß  $R^{72}$  im Fall des Phenylringes und in der direkt zum Heteroatom benachbarten Position nur dann für die Gruppe der Formel  $-CH_2-OR^{85}$  stehen darf, wenn  $A^4$  entweder für Phenyl steht, das durch Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Azido, Carboxyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder mindestens 2-fach durch die oben aufgeführten Reste substituiert ist oder  $R^{86}$  für Nitro, Amino, Trifluormethyl oder für die Gruppe der Formel  $-S(O)_{c4}NR^{82'}R^{83'}$  steht.

35. Verbindungen nach Anspruch 34 der allgemeinen Formel (IV-I),

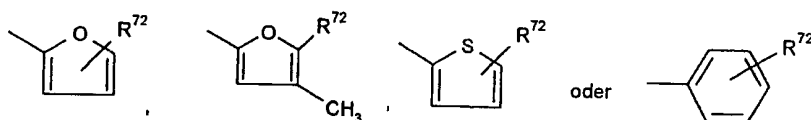
- 20 in welcher

- $A^4$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Carboxyl,

Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Azido, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

$R^{69}$  für einen Rest der Formel

5



steht,

worin

10

$R^{72}$  einen Rest der Formel  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das 1- bis 2-fach durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

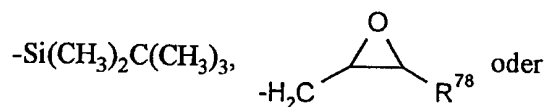
15

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Amino, Azido oder durch einen Rest der Formel  $-\text{OR}^{73}$  substituiert ist,

worin

20

$R^{73}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel



$-\text{CH}_2-\text{OR}^{79}$  bedeutet,

worin



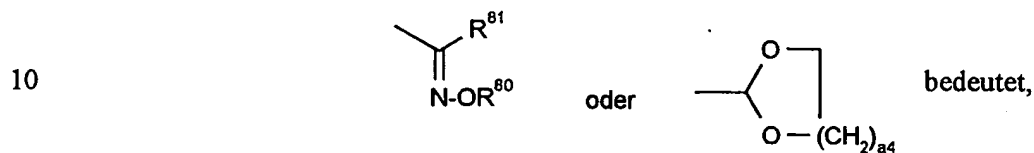
$R^{78}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

5  $R^{79}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

$R^{72}$  eine Gruppe der Formel



worin

$R^{80}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15  $R^{81}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

$a_4$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

oder

$R^{72}$  eine Gruppe der Formel  $-CH_2-OR^{85}$  bedeutet,

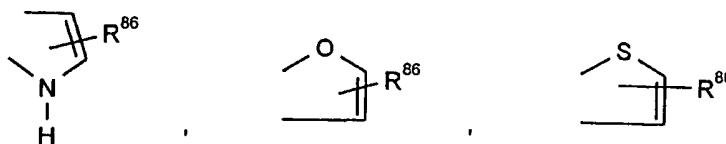
20

worin

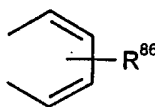
$R^{85}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes

Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^{70}$  und  $R^{71}$  gemeinsam einen Rest der Formel



oder



bilden,

5

worin

$R^{86}$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Amino, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

und deren isomere Formen und Salze,

15

mit der Maßgabe, daß  $R^{72}$  im Fall des Phenylringes und in der direkt zum Heteroatom benachbarten Position nur dann für die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{OR}^{85}$  stehen darf, wenn  $A^4$  entweder für Phenyl steht, das durch Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Azido, Carboxyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder mindestens 2-fach durch die oben aufgeführten Reste substituiert ist, oder

$R^{86}$  für Nitro, Amino oder Trifluormethyl steht.

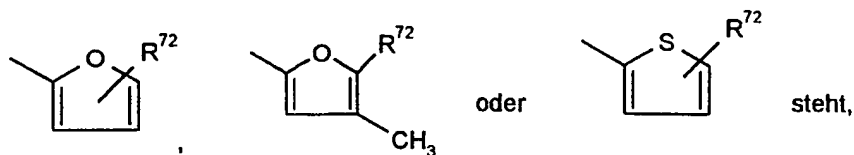
36. Verbindungen nach Anspruch 34 der allgemeinen Formel (IV-I),

20

in welcher

A<sup>4</sup> für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Carboxyl, Azido, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy der Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R<sup>69</sup> für einen Rest der Formel



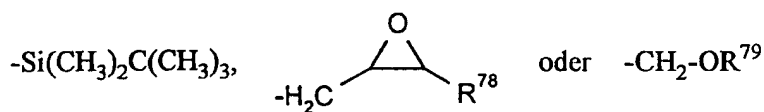
worin

R<sup>72</sup> einen Rest der Formel -CH(OH)-CH<sub>3</sub> oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das 1- bis 2-fach durch Hydroxy, Methyl oder Methoxy substituiert ist, oder

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das durch Amino, Azido oder durch einen Rest der Formel -OR<sup>73</sup> substituiert ist,

worin

R<sup>73</sup> geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel



bedeutet,

worin

$R^{78}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

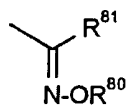
und

$R^{79}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

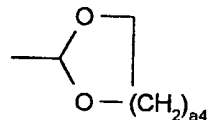
5

oder

$R^{72}$  eine Gruppe der Formel



oder



bedeutet,

worin

10

$R^{80}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^{81}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

und

$a_4$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

oder

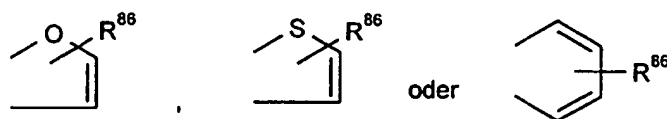
15

$R^{72}$  gleich oder verschieden ist und die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{OR}^{85}$  bedeutet,

worin

$R^{85}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^{70}$  und  $R^{71}$  gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

worin

- 5  $R^{86}$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und deren isomere Formen und Salze,

- 10 mit der Maßgabe, daß  $R^{72}$  im Fall des Phenylringes und in der direkt zum Heteroatom benachbarten Position nur dann für die Gruppe der Formel  $-CH_2-OR^{85}$  stehen darf, wenn A entweder für Phenyl steht, das durch Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Azido, Carboxyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder mindestens 2-fach durch die oben aufgeführten Reste substituiert ist
- 15 oder  $R^{86}$  für Nitro, Amino oder Trifluormethyl steht.

37. Verbindungen nach Anspruch 34 der allgemeinen Formel (IV-I), in welcher

$A^4$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist.

- 20  $R^{70}$  und  $R^{71}$  gemeinsam unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, der gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Amino oder Methoxy substituiert ist,

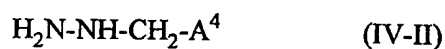
- 25 mit der Maßgabe, daß  $R^{72}$  im Fall des Phenylringes und in der direkt zum Heteroatom benachbarten Position nur dann für die Gruppe der Formel  $-CH_2OR^{85}$  stehen darf, wenn  $A^4$  entweder für Phenyl steht, das durch Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Azido, Carboxyl oder geradkettiges oder verzweigtes

verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder mindestens 2-fach durch die oben aufgeführten Reste substituiert ist, oder

$R^{86}$  für Nitro, Amino oder Trifluormethyl steht.

- 5 38. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 34 der allgemeinen Formel (IV-I), dadurch gekennzeichnet, daß man

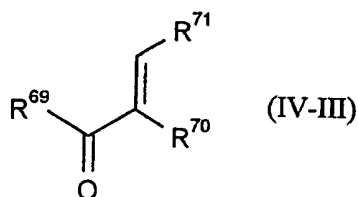
[A4] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-II)



in welcher

- 10  $A^4$  die oben angegebene Bedeutung hat,

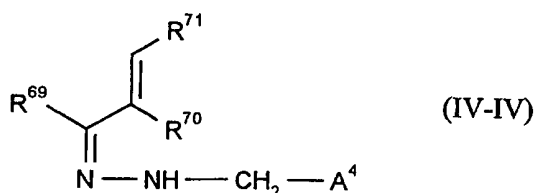
durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-III)



in welcher

$R^{69}$ ,  $R^{70}$  und  $R^{71}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

- 15 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-IV)



in welcher

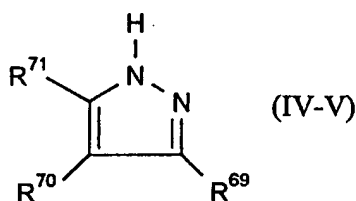
$A^4$ ,  $R^{69}$ ,  $R^{70}$  und  $R^{71}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Säure überführt,

und abschließend mit Bleitetraacetat /  $BF_3 \times \text{Ether}$  oxidiert und cyclisiert,

5 oder

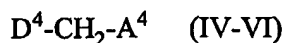
[B4] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-V)



in welcher

$R^{69}$ ,  $R^{70}$  und  $R^{71}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

10 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-VI)



in welcher

$A^4$  die oben angegebene Bedeutung hat

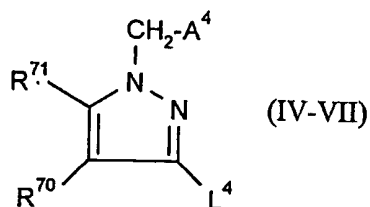
und

15  $D^4$  für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

[C4] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-VII)



in welcher

$A^4$ ,  $R^{70}$  und  $R^{71}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

und

5  $L^4$  für einen Rest der Formel  $-SnR^{87}R^{88}R^{89}$ ,  $ZnR^{90}$ , Iod oder Triflat steht,

worin

10  $R^{87}$ ,  $R^{88}$  und  $R^{89}$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

$R^{90}$  Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-VIII)



15 in welcher

$R^{69}$  die oben angegebene Bedeutung hat

und

im Fall  $L^4 = SnR^{87}R^{88}R^{89}$  oder  $ZnR^{90}$



$T^4$  für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

im Fall  $L^4$  = Jod oder Triflat

$T^4$  für einen Rest der Formel  $SnR^{87'}R^{88'}R^{89'}$ ,  $ZnR^{90'}$  oder  $BR^{91}R^{92}$  steht,

5 worin

$R^{87'}$ ,  $R^{88'}$ ,  $R^{89'}$  und  $R^{90'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{87}$ ,  $R^{88}$ ,  $R^{89}$  und  $R^{90}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

$R^{91}$  und  $R^{92}$  gleich oder verschieden sind und

10 Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

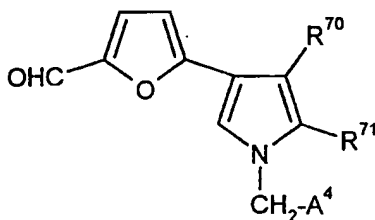
15 in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt,

oder

[D4] im Fall, daß  $R^{72}$  für einen Alkyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, das 2-fach durch Hydroxy substituiert ist

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-Ia)

20

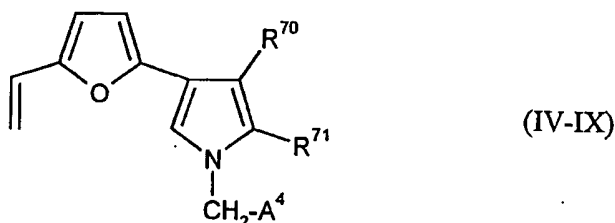


(IV-Ia)

in welcher

$A^4$ ,  $R^{70}$  und  $R^{71}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst durch eine Wittig-Reaktion im System  $(C_6H_5)_3P^{\oplus}-CH_2^{\ominus}$  in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-IX)



5 in welcher

$R^{70}$ ,  $R^{71}$  und  $A^4$  die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und abschließend mit Osmiumtetroxid die Hydroxyfunktionen einführt

10 und gegebenenfalls die unter  $R^{69}$ ,  $R^{70}$ ,  $R^{71}$  und/oder  $A^4$  aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

39. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV-I) gemäß Anspruch 34.

15 40. Arzneizubereitungen enthaltend eine Kombination aus mindestens einer Verbindung aus der allgemeinen Formel (IV-I) gemäß Anspruch 34 und mindestens einem organischen Nitrat oder einem NO-Donator.

20 41. Arzneizubereitungen enthaltend eine Kombination aus mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV-I) gemäß Anspruch 34 und Verbindungen die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.

42. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-I) gemäß

Anspruch 34 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

- 5      43.      Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-I) gemäß Anspruch 34 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas.

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>C07D 405/04, A61K 31/415, C07D 405/14,</b> <b>409/14, 401/04, 403/04, 413/04, 417/04,</b> <b>409/04, 263/32</b>		<b>A3</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/16507</b>
		<b>(43) Internationales</b> <b>Veröffentlichungsdatum:</b>	23. April 1998 (23.04.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP97/05432		<b>Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). HÜTTNER, Joachim [DE/DE]; Teschensudberger Strasse 13, D-42349 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/DE]; Bismarckstrasse 85, D-42115 Wuppertal (DE). ARLT, Dieter [DE/DE]; Papenhauser Strasse 10, D-32657 Lemgo (DE).</b>	
<b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 2. Oktober 1997 (02.10.97)			
<b>(30) Prioritätsdaten:</b> 196 42 319.8 14. Oktober 1996 (14.10.96) DE 196 42 320.1 14. Oktober 1996 (14.10.96) DE 196 42 322.8 14. Oktober 1996 (14.10.96) DE 196 42 323.6 14. Oktober 1996 (14.10.96) DE			
<b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).			
<b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, D-42113 Wuppertal (DE). ROBYR, Chantal [CH/DE]; Bismarckstrasse 23, D-45470 Mülheim (DE). NIEWÖHNER, Ulrich [DE/DE]; Garten- strasse 3, D-42929 Wermelskirchen (DE). JAETSCH, Thomas [DE/DE]; Eintrachtstrasse 105, D-50668 Köln (DE). FEURER, Achim [DE/DE]; Schlinghofener Strasse 36, D-51519 Odenthal (DE). KAST, Raimund [DE/DE]; Badische Strasse 7, D-42389 Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE];		<b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).	
		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
		<b>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts:</b> 6. August 1998 (06.08.98)	
<b>(54) Titre:</b> NEW HETEROCYCLYLMETHYL-SUBSTITUTED PYRAZOL DERIVATES AND THEIR USE FOR TREATING CARDIOVASCULAR DISEASES			
<b>(54) Bezeichnung:</b> NEUE HETEROCYCLYLMETHYL-SUBSTITUIERTE PYRAZOLEDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG IN DES BEHANDLUNG VON HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN			
<b>(57) Abstract</b>  Disclosed are new heterocyclylmethyl-substituted pyrazol derivatives, the preparation thereof and their use as drug products, particularly for treating cardiovascular diseases.			
<b>(57) Zusammenfassung</b>  Die vorliegende Erfindung betrifft neue Heterocyclylmethyl-substituierte Pyrazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.			

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Application No  
PCT/EP 97/05432

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D405/04 A61K31/415 C07D405/14 C07D409/14 C07D401/04  
C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 C07D409/04 C07D263/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 25 03 815 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 7 August 1975 see page 13 - page 15; examples 19-21,23 see page 20; example 36 ---	21,22
X	EP 0 135 781 A (HOECHST ROUSSEL PHARMA) 3 April 1985 see page 34 - page 35; example 13 see page 51 - page 52; example 41 ---	21
X	WO 96 20192 A (GLAXO GROUP LTD ;ALLEN DAVID GEORGE (GB); ELDRED COLIN DAVID (GB);) 4 July 1996 see page 12, line 28 - page 13, line 7 --- -/-	21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 1998

Date of mailing of the international search report

25.05.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

onal Application No

PCT/EP 97/05432

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 16 August 1995 cited in the application see the whole document ---	1-25, 29-43
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 3, 15 July 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 33633m, S. GUO ET AL.: "Preparation of condensed 1-benzyl-3-arylpyrazole derivatives as blood platelet aggergation inhibitors." page 903; column 1; XP002056085 see abstract & CN 1 112 926 A (YONGXIN PHARMACEUTICAL INDUSTRY CO., LTD., PEOP. REP. CHINA) 6 December 1995 ---	1-25, 29-43
A	S.-M. YU ET AL.: "Inhibition of Platelet Function by A02131-1, a Novel Inhibitor of cGMP-Specific Phosphodiesterase, In Vitro and In Vivo" BLOOD, vol. 87, no. 9, 1 May 1996, pages 3758-3767, XP002056082 see the whole document in particular: page 3758, column 2, four last line - page 3759, 1 paragraph ---	1-25, 29-43
A	C.-C. WU ET AL.: "YC-1 inhibited human platelet aggregation through NO-independent activation of soluble guanylate cyclase" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY , vol. 116, no. 3, 1995, pages 1973-1978, XP002056083 see the whole document; in particular the pages 1977-1978: "Discussion" ---	1-25, 29-43
A	C.R. SELF ET AL.: "Romazarit: A Potential Disease-Modifying Antirheumatic Drug" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 34, no. 2, 1991, WASHINGTON US, pages 772-777, XP002056084 see page 773: the Schema I ---	26
A	EP 0 220 573 A (HOFFMANN LA ROCHE) 6 May 1987 see page 7; example 1 ---	26

-/--

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Application No  
PCT/EP 97/05432

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>G. CAPOZZI ET AL.: "Neighbouring Group Participation in Electrophilic Addition to Acetylenes. 5_methylene Oxazolines from 3-Benzamidopropyne." TETRAHEDRON LETTERS., vol. 22, no. 34, 1981, OXFORD GB, pages 3325-3328, XP002064296 see the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	26



**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-25, 29-43
2. Claims: 26-28

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte Application No

PCT/EP 97/05432

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2503815 A	07-08-75	JP 1095132 C	27-04-82
		JP 50106958 A	22-08-75
		JP 56037984 B	03-09-81
		JP 1247435 C	16-01-85
		JP 50148355 A	27-11-75
		JP 59022708 B	28-05-84
		JP 1109462 C	13-08-82
		JP 50154244 A	12-12-75
		JP 56052904 B	15-12-81
		JP 1282971 C	27-09-85
		JP 51056446 A	18-05-76
		JP 60003063 B	25-01-85
		JP 1267831 C	10-06-85
		JP 51063172 A	01-06-76
		JP 59044313 B	29-10-84
		FR 2259601 A	29-08-75
		GB 1489280 A	19-10-77
		US 3994890 A	30-11-76
EP 0135781 A	03-04-85	AU 575846 B	11-08-88
		AU 3225084 A	28-02-85
		CA 1292232 A	19-11-91
		DK 400284 A	23-02-85
		FI 843281 A,B	23-02-85
		JP 5001792 B	11-01-93
		JP 60100573 A	04-06-85
		PT 79110 B	15-09-86
		US 4710573 A	01-12-87
		US 4758668 A	19-07-88
		US 4775761 A	04-10-88
		US 4806649 A	21-02-89
		US 4853470 A	01-08-89
		US 4933460 A	12-06-90
		US 4670447 A	02-06-87
WO 9620192 A	04-07-96	AU 4387896 A	19-07-96
		EP 0799223 A	08-10-97
		FI 972684 A	19-06-97
		NO 972887 A	20-08-97

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 97/05432

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0667345 A	16-08-95	JP 7224057 A	22-08-95
		US 5574168 A	12-11-96
-----			
EP 0220573 A	06-05-87	AU 594382 B	08-03-90
		AU 6383886 A	30-04-87
		CA 1287058 A	30-07-91
		CS 8607415 A	16-07-87
		DE 3682873 A	23-01-92
		DK 470886 A	18-04-87
		FI 864052 A	18-04-87
		JP 62093282 A	28-04-87
		PT 83565 B	31-05-89
		SU 1514245 A	07-10-89
		US 4774253 A	27-09-88
-----			

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D405/04 A61K31/415 C07D405/14 C07D409/14 C07D401/04  
C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 C07D409/04 C07D263/32

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 25 03 815 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 7. August 1975 siehe Seite 13 - Seite 15; Beispiele 19-21, 23 siehe Seite 20; Beispiel 36 ---	21, 22
X	EP 0 135 781 A (HOECHST ROUSSEL PHARMA) 3. April 1985 siehe Seite 34 - Seite 35; Beispiel 13 siehe Seite 51 - Seite 52; Beispiel 41 ---	21
X	WO 96 20192 A (GLAXO GROUP LTD ; ALLEN DAVID GEORGE (GB); ELDRED COLIN DAVID (GB);) 4. Juli 1996 siehe Seite 12, Zeile 28 - Seite 13, Zeile 7 --- -/--	21

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Mai 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25. 05. 98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-2016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fink, D

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 16.August 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-25, 29-43
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 3, 15.Juli 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 33633m, S. GUO ET AL.: "Preparation of condensed 1-benzyl-3-arylpyrazole derivatives as blood platelet aggregation inhibitors." Seite 903; Spalte 1; XP002056085 siehe Zusammenfassung & CN 1 112 926 A (YONGXIN PHARMACEUTICAL INDUSTRY CO., LTD., PEOP. REP. CHINA) 6.Dezember 1995 ---	1-25, 29-43
A	S.-M. YU ET AL.: "Inhibition of Platelet Function by A02131-1, a Novel Inhibitor of cGMP-Specific Phosphodiesterase, In Vitro and In Vivo" BLOOD, Bd. 87, Nr. 9, 1.Mai 1996, Seiten 3758-3767, XP002056082 siehe das ganze Dokument; im besonderen: Seite 3758, Spalte 2, viertletzte Zeile - Seite 3759, 1. Absatz ---	1-25, 29-43
A	C.-C. WU ET AL.: "YC-1 inhibited human platelet aggregation through NO-independent activation of soluble guanylate cyclase" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY , Bd. 116, Nr. 3, 1995, Seiten 1973-1978, XP002056083 siehe das ganze Dokument; im besonderen die Seiten 1977-1978: "Discussion" ---	1-25, 29-43
A	C.R. SELF ET AL.: "Romazarit: A Potential Disease-Modifying Antirheumatic Drug" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 34, Nr. 2, 1991, WASHINGTON US, Seiten 772-777, XP002056084 siehe Seite 773: das Schema I ---	26
A	EP 0 220 573 A (HOFFMANN LA ROCHE) 6.Mai 1987 siehe Seite 7; Beispiel 1 ---	26

-/--

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>G. CAPOZZI ET AL.: "Neighbouring Group Participation in Electrophilic Addition to Acetylenes. 5_methylene Oxazolines from 3-Benzamidopropyne." TETRAHEDRON LETTERS., Bd. 22, Nr. 34, 1981, OXFORD GB, Seiten 3325-3328, XP002064296 siehe das ganze Dokument -----</p>	26

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich \_\_\_\_\_
2. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich \_\_\_\_\_
3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Ansprüche: 1-25, 29-43
2. Ansprüche: 26-28

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: \_\_\_\_\_

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☒ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/97/05432

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2503815 A	07-08-75	JP 1095132 C	27-04-82
		JP 50106958 A	22-08-75
		JP 56037984 B	03-09-81
		JP 1247435 C	16-01-85
		JP 50148355 A	27-11-75
		JP 59022708 B	28-05-84
		JP 1109462 C	13-08-82
		JP 50154244 A	12-12-75
		JP 56052904 B	15-12-81
		JP 1282971 C	27-09-85
		JP 51056446 A	18-05-76
		JP 60003063 B	25-01-85
		JP 1267831 C	10-06-85
		JP 51063172 A	01-06-76
		JP 59044313 B	29-10-84
		FR 2259601 A	29-08-75
		GB 1489280 A	19-10-77
		US 3994890 A	30-11-76
EP 0135781 A	03-04-85	AU 575846 B	11-08-88
		AU 3225084 A	28-02-85
		CA 1292232 A	19-11-91
		DK 400284 A	23-02-85
		FI 843281 A, B	23-02-85
		JP 5001792 B	11-01-93
		JP 60100573 A	04-06-85
		PT 79110 B	15-09-86
		US 4710573 A	01-12-87
		US 4758668 A	19-07-88
		US 4775761 A	04-10-88
		US 4806649 A	21-02-89
		US 4853470 A	01-08-89
		US 4933460 A	12-06-90
		US 4670447 A	02-06-87
WO 9620192 A	04-07-96	AU 4387896 A	19-07-96
		EP 0799223 A	08-10-97
		FI 972684 A	19-06-97
		NO 972887 A	20-08-97



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

EP 97/05432

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0667345 A	16-08-95	JP 7224057 A	22-08-95
		US 5574168 A	12-11-96
<hr/>			
EP 0220573 A	06-05-87	AU 594382 B	08-03-90
		AU 6383886 A	30-04-87
		CA 1287058 A	30-07-91
		CS 8607415 A	16-07-87
		DE 3682873 A	23-01-92
		DK 470886 A	18-04-87
		FI 864052 A	18-04-87
		JP 62093282 A	28-04-87
		PT 83565 B	31-05-89
		SU 1514245 A	07-10-89
		US 4774253 A	27-09-88
<hr/>			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**